ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

САРАТОВ 1982

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХР
САРАТОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦ
САРАТОВСКОЕ ОТД
ВСЕСОЮЗНОГО НАУЧНОГО ОБЩ

ФАРМАКО
НЕЙРОТР
СРЕД

Межвузовский научно
Под общей редакци

Выпу
Труды,

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
САРАТОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
САРАТОВСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ВСЕСОЮЗНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ФАРМАКОЛОГОВ

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Межвузовский научно-тематический сборник
Под общей редакцией проф. **К. И. Бендера**

Выпуск второй
Труды, том CV (122)

Саратов 1982

УДК 615.217.34
Ф 247

В настоящем сборнике опубликованы работы, посвященные исследованию механизма влияния нейротропных веществ на организм. Основное внимание уделено изучению роли метаболического компонента в механизме их действия. В указанном плане приводятся сведения о трех группах нейротропных средств — анальгетиках, аналептиках и веществах синаптотропного действия.

Издание рассчитано на фармакологов, физиологов, врачей общего профиля и студентов медицинских вузов.

СОДЕРЖАНИЕ

III. ФАРМАКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ СИНАПТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящем сборнике представлены работы, посвященные исследованию механизма действия нейротропных средств на организм. Необходимость изучения указанного вопроса продиктована потребностями практической медицины, которая в результате широкого применения нейротропных средств нередко сталкивается с неожиданными результатами их действия на организм. Большое значение для рационального использования нейротропных средств в клинике имеет изучение функциональных и биохимических механизмов их действия. Тем более, что за последние годы накапливаются сведения об определенной зависимости возникающих при действии нейротропных средств функциональных сдвигов от сопутствующих им метаболических эффектов. Очевидно, что проникновение в сущность возникающих при действии нейротропных средств функциональных и метаболических реакций создаст реальные предпосылки для управления фармакологическим эффектом.

В сборнике опубликованы результаты исследований, проведенных за последние годы в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР, Ленинградском НИИ токсикологии МЗ РСФСР, на кафедрах фармакологии Казанского, Ленинградского педиатрического, Московского медицинского стоматологического, Рязанского и Саратовского медицинских институтов, а также на кафедрах общей биологии, патологической физиологии, акушерства и гинекологии (факультета усовершенствования врачей), ЦНИЛе Саратовского медицинского института и кафедры физиологии Саратовского университета.

Материалы сборника представлены в трех разделах: «Фармакология наркотических анальгетиков», «Фармакология аналептиков» и «Фармакология веществ синаптотропного

действия». Первый раздел включает статьи, посвященные биохимическим аспектам механизма действия наркотических анальгетиков на интактный организм и при нарушениях гомеостаза, близких к тем, при которых наркотические анальгетики применяются в практике. Основное внимание при этом уделяется влиянию наркотических анальгетиков различного химического строения и их сочетанному действию с другими лекарственными веществами на различные звенья метаболизма в сопоставлении с их обезболивающим эффектом. Во втором разделе сборника приведены результаты исследований по влиянию аналептиков на функцию высших отделов нервной системы и на метаболические процессы в организме в целом. В третьем, наиболее обширном, заключительном разделе представлены работы, посвященные фармакологии веществ синаптотропного действия. В качестве критерия действия использованы сдвиги функционального и биохимического характера. Основное внимание уделено влиянию холин- и адренергических средств на изучаемые показатели.

Книга будет полезна и интересна фармакологам, физиологам, биохимикам и всем интересующимся интимными сторонами действия лекарственных веществ.

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

К. И. БЕНДЕР

Саратов

Нейротропные средства широко используются в практической медицине. Однако при изучении механизма их действия основное внимание уделяется, как правило, количественной оценке нейронального компонента, а происходящие при этом метаболические сдвиги во внимание не принимаются. В то же время очевидно, что последние в конечном итоге являются определяющим фактором в формировании качественно-количественного характера влияния нейротропных средств. Систематических же исследований в указанном направлении не проводилось.

В нашей лаборатории на различных экспериментальных животных с использованием разнообразных методических приемов изучали влияние синаптотропных, нейроплегических, наркозных средств, анальгетиков и их антагонистов, аналептиков на функционирование и метаболизм различных систем организма.

Установлено, что функциональные сдвиги в нейронах в ответ на холинотропные (никотин) и адренотропные (адреналин, фенамин) вещества определяются особенностями метаболических процессов, возникающих в нейронах при их введении [Макаров В. В., 1981]. Указанное положение В. В. Макаровым подтверждено и результатами исследований по изучению влияния гипоксии на формирование адреналиновой гиперполяризации гигантских нейронов. Оказалось, что гипоксия ослабляет тормозной эффект адреналина на нервные клетки. В то же время эффект адренотропных средств на системном уровне также во многом определяется состоянием кислородного обеспечения организма. Так, адреномиметик фенамин в малой дозе (0,25 мг/кг) способствует адаптации

организма к гипоксии за счет более полного окисления метаболитов, накапливающихся в организме при гипоксии. Адренолитик индерал также повышает устойчивость организма к гипоксии, но за счет приспособления организма к более экономному кислородному бюджету [Фрейдман С. Л., Хлебников А. Н., 1981].

Обнаружено, что реакция гигантских нейронов на нейролептические средства (галоперидол, дроперидол) во многом определяется их исходным состоянием и временем экспозиции. Эффект галоперидола потенцируется карбохолом и не изменяется на фоне действия дофамина или норадреналина.

Представляет интерес и то, что нейротропные средства, вызывающие однотипный эффект на системном уровне, оказывают неоднородные влияния на уровне синаптического взаимодействия. Так, сомбревин и оксибутират натрия, будучи средствами для неингаляционного наркоза, по-разному влияют на функцию мионеврального синапса. Сомбревин проявляет панмембранное действие и затрудняет передачу импульса через синапс. Оксибутират натрия, напротив, облегчает синаптическую передачу [Селиверстов Г. А., 1982].

Указанная закономерность — однозначность конечного эффекта при различном механизме его формирования — отчетливо проявляется при изучении влияния миорелаксантов различного типа действия на активность ферментов дыхания. Так, миорелаксанты антидеполяризующего действия (прокуран и павулон) снижают энергетическую ценность дыхания тканей, миорелаксант деполяризующего действия — дитилин — никаких сдвигов в процессах тканевого дыхания не вызывает [Панченко Е. В., Хохлова Д. С., 1982]. Указанное объясняется различным влиянием их на баланс электролитов в клетках, а следовательно, и их метаболизм.

Нейротропные вещества могут влиять как непосредственно на биохимические процессы в тканях, так и опосредованно через нейрогуморальные звенья регуляции. Так, С. Г. Кузнецовой [1982] показано, что кофеин в широком диапазоне доз (10—500 мг/кг) стимулирует инкреторную функцию поджелудочной железы, вызывает гипергликемию и в больших дозах (250—500 мг/кг) активирует анаэробную фазу утилизации углеводов.

Важно было выяснить, как проявляется на метаболическом уровне действие антагонизирующих между собой веществ на системном уровне.

Установлено, что морфин и промедол хотя и оказывают

однотипное анальгезирующее влияние, их эффект на активность дегидрогеназ (α-кетоглютарат-, сукцинат-, цитрат- и малатдегидрогеназы) проявляется по-разному. Так, промедол больше, чем морфин, понижает активность дегидрогеназ. Действие различается только в количественном отношении. В эффектах же анторфина проявляется прямо противоположное морфину влияние на активность дегидрогеназ [Ардентова Н. Н., 1982]. Изучение влияния морфина и промедола на активность ЛДГ и ее изоферментный спектр также подтвердило количественное различие в однонаправленном действии морфина и промедола [Купчиков В. В., 1981].

Таким образом, как на уровне отдельной нервной клетки, нервномышечном синапсе, так и на системном уровне теплокровного организма показано, что функциональные сдвиги при действии лекарственных веществ опосредуются через метаболические процессы, протекающие в клетках и организме в целом. Так как в практике лекарственные вещества чаще назначаются в сочетании друг с другом, то представляло интерес проследить изменения физиологического и метаболического характера при действии нейротропных средств в этих условиях.

Установлено, что в условиях острой алкогольной интоксикации аналептики (бемегрид, кофеин, этимизол) повышают содержание адреналина и норадреналина в крови животных до уровня, характерного для интактных животных. Указанное во многом определяет как метаболизм самого этанола, так и организма в целом. При этом наблюдается прямая зависимость между этими явлениями: чем ближе содержание катехоламинов в крови к уровню интактных животных, тем быстрее протекает элиминация этанола и нормализуются метаболические процессы в организме [Боброва Л. А., 1981].

При взаимодействии нейротропных веществ синергистов на функциональном уровне (морфина, промедола, фентанила) с оксибутиратом натрия, кетамином, сомбревином или тиопенталом возникают некоррелирующие сдвиги в функционировании систем и метаболических процессах в тканях. Так, оксибутират натрия, кетамин, тиопентал повышают порог боли, а сомбревин снижает его. При этом оксибутират натрия ослабляет гипоксию и метаболический ацидоз, вызванные морфином, промедолом или фентанилом, кетамин не изменяет, а сомбревин и тиопентал усугубляют их [Герасимова О. В., 1982].

Сочетанное применение веществ, взаимодействующих на

уровне рецепторов, проявляет иные закономерности. Эффект синергистов — морфина и промедола с пентазоцином — характеризуется аддитивными сдвигами в метаболизме тканей, а при сочетании с промедолом проявляется антагонизм, особенно на функциональном уровне (внешнем дыхании).

Эффект антагонистов налоксона и налорфина с морфином или промедолом характеризуется разнонаправленными, коррелирующими между собой сдвигами функциональных и метаболических эффектов [Ардентова Н. Н., 1981].

Взаимодействие веществ с различными точками приложения действия (тиопентала или павулона с морфином или промедолом) приводит к однозначным сдвигам функционального характера (миорелаксация), но в метаболизме при этом наблюдаются изменения иного плана. При взаимодействии с тиопенталом наблюдается резкое снижение утилизации O_2, при взаимодействии с павулоном потребление O_2 остается на уровне действия анальгетика.

Таким образом, при сочетанном применении нейротропных средств прямое влияние каждого на метаболические процессы сохраняется и не всегда коррелирует со сдвигами в функционировании систем организма.

Подводя итог исследованиям закономерностей влияния нейротропных средств на функционирование и метаболизм различных систем организма, следует отметить, что для оценки эффектов функционального характера необходимо иметь представление о возникающих при этом метаболических сдвигах. Важность указанного подтверждается тем, что однотипные изменения функции могут сопровождаться различными изменениями метаболизма и, следовательно, различными возможностями обеспечения сдвигов функционального характера.

Следовательно, для фармакологической коррекции той или иной функции организма необходимо иметь в виду ее сопряженность с метаболическими процессами и возможность воздействия на функцию через изменения метаболизма в тканях.

Перспективным в этом отношении является изучение первичных фармакологических реакций для определения возможности и целесообразности направленного медикаментозного вмешательства с целью восстановления функционирования той или иной системы организма. Исследования в указанном направлении приближают к пониманию принципов целесообразной фармакотерапии заболеваний.

I. ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

О КОМБИНИРОВАНИИ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ФОНЕ СТРЕССА ОЖИДАНИЯ БОЛИ

М. В. КОМЕНДАНТОВА, Г. Н. ЕФРЕМОВА

Москва

Эффекты различных лекарственных средств на фоне стресса разного генеза могут изменяться неоднозначно [Коронакис П., Селье Г., 1976]. Так, на фоне холодового стресса, турникетного шока значительно снижаются фармакологические эффекты таких препаратов, как мепробамат, гексобарбитал, этаминал натрия и другие [Rupe B. D. et al., 1963; Fuller G. C. et al., 1972, и др.]. В нашей лаборатории было показано, что в условиях стресса ожидания боли заметно снижались анальгетическое действие морфина и успокаивающий эффект аминазина [Зорян Е. В., Ткаченко И. А., 1980]. В то же время описаны и иные закономерности. Например, в условиях болевого стресса влияние промедола на компоненты поведенческой реакции усиливается [Ведерников Ю. П., 1969]. В условиях стресса, обусловленного гипертермией, увеличивается гипногенное действие диазепама и феназепама [Островская Г. З., 1979]. Из приведенных материалов очевидно, что изучение указанных взаимоотношений необходимо проводить с учетом, с одной стороны, применяемого препарата, с другой — стрессогенного фактора. Продолжая исследования в этом направлении, мы поставили задачей настоящей работы выявить значение эмоционального стресса ожидания боли для проявления взаимодействия нейротропных веществ, применяемых одновременно. Изучали вещества с разным механизмом действия: диазепам (транквилизатор), пентазоцин (анальгетик) и атропин

(холинолитик). Данные препараты широко используются совместно для медикаментозной подготовки перед операциями, в послеоперационном периоде и т. д., поэтому выяснение их фармакодинамики при сочетанном применении в указанных выше условиях стресса представлялось актуальным.

Методы исследования. Опыты проводили на белых крысах. Критерием оценки функционального состояния организма при стрессе и введении веществ являлась величина электрокожного сопротивления (ЭКС). Измерение электрокожного сопротивления, кожно-гальванического рефлекса (КГР) применяется в клинической практике для характеристики эффективности обезболивания и премедикации [Дунаевская М. Б., 1968; Осипова Н. А. и соавт., 1980, и др.]. В наших экспериментальных исследованиях проводилось электрическое раздражение биологически активных точек (БАТ), которые являются более чувствительными по сравнению с другими точками кожи. БАТ на животных находили с помощью дерматометра «Точка-2», используя ориентиры, установленные для человека. В основной серии опытов проводили раздражение БАТ на передней конечности животных. Перед каждым опытом проверяли чувствительность выбранной точки, сравнивая ЭКС в БАТ с тем же показателем в соседних точках кожи. Величину ЭКС определяли при проведении импульса прямоугольной формы от стимулятора ЭСУ-2 и записывали реакцию животного на ампервольтметре. Показатель электрокожного сопротивления находили по формуле $R=\frac{U}{I}$ и выражали в килоомах (ком). Метод определения ЭКС в БАТ на крысах разработан в нашей лаборатории и апробирован с применением разных фармакологических агентов [Ткаченко И. А., Зорян Е. В., 1980]. Модель стресса ожидания боли воспроизводили по методу В. Г. Самохвалова [1976]. Для создания эмоционального стресса интактных животных (накануне опыта с введением препаратов) подвергали одновременному воздействию звукового и электрического раздражителей. На следующий день применяли только звуковой раздражитель и после этого применяли препараты. Диазепам, пентазоцин в дозах 0,5 и 1 мк/кг, атропин в дозах 0,1 и 1 мк/кг вводили внутрибрюшинно. Диазепам в этих дозах оказывает выраженное влияние на эмоционально-поведенческие проявления стрессорной реакции в ответ на болевое раздражение [Дмитриев А. В., 1975; Паткина Н. А., 1975 и др.].

Пентазоцин в указанных дозах подавляет эмоциональный компонент боли [Murai Shigeo, Oguro Yasumi, 1978]. Атропин в применяемых дозах оказывает угнетающее влияние на центральную нервную систему, на поведенческие реакции [Lindström L. H., 1972; Masanobu Kotani et al., 1973; B. Windbladh, 1973, и др.]. Показателями функционального состояния организма служили величины электрокожного сопротивления в БАТ у животных до введения препаратов (контроль) и через 30 мин после введения (опыт). Сравнивали эффект от отдельно применяемых веществ и от их сочетаний. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты исследований и их обсуждение. В предварительной серии опытов было установлено, что вещества с депримирующим типом действия дают повышение ЭКС в БАТ, а вещества с возбуждающим типом действия на центральную нервную систему — понижение ЭКС. Стрессовое состоя-

ние характеризовалось тоже снижением электрокожного сопротивления.

Исследование действия препаратов при изолированном введении их интактным животным показало следующее. Диазепам в дозе 0,5 мг/кг вызывал повышение ЭКС в БАТ на 188% (с 0,18±0,016 ком до 0,52±0,038 ком). Пентазоцин в той же дозе повышал ЭКС на 128% (с 0,14±0,009 ком до 0,32±0,036 ком). Подобный эффект наблюдали и при использовании этих препаратов в дозе 1 мг/кг. Атропин в дозе 0,1 мг/кг не вызывал достоверных изменений ЭКС (0,11±±0,005 ком в контроле и 0,10±0,012 ком в опыте), в дозе 1 мг/кг ЭКС повышалась на 140% (с 0,15±0,018 ком до 0,36±0,35 ком). При совместном введении диазепама и пентазоцина (по 0,5 мг/кг) величина ЭКС равнялась только 139% (изменение с 0,13±0,008 ком до 0,31±0,028 ком), т. е. показатель оказался меньше, чем от введения одного диазепама. Добавление атропина к этой смеси фактически не изменило функционального состояния организма, судя по тесту ЭКС, повышение составило 127% (разница между эффектом в первом и во втором случае статистически недостоверна).

На фоне стрессового состояния диазепам действовал значительно слабее. Повышение ЭКС составило 83% (с 0,23±±0,025 ком до 0,42±0,081 ком). Пентазоцин в условиях стресса вызывал изменение противоположного типа — снижение ЭКС в БАТ на 10% (с 0,22±0,018 ком до 0,19±±0,042 ком), которое оказалось статистически недостоверным. Однако при введении этого вещества в удвоенной дозе снижение уже было ярко выражено и составило 65% (с 0,28±0,025 ком до 0,17±0,043 ком). Атропин в дозе, не оказывающей действия на интактных животных (0,1 мг/кг), на фоне стресса ожидания вызывал значительное повышение ЭКС — на 214% (с 0,14±0,013 ком до 0,44±0,087 ком), т. е. в этих условиях отчетливо действовал по типу депримирующих веществ. При комбинировании диазепама с пентазоцином в условиях стресса наблюдалась та же закономерность, что и в опытах на интактных животных, — снижение эффекта по сравнению с изолированным применением одного диазепама. Изменение ЭКС составляло только 27% (с 0,11±±0,004 ком до 0,14±0,035 ком). Когда же с этими веществами ввели атропин, то повышение ЭКС от трех компонентов равнялось 100% (0,14±0,037 ком в контроле и 0,28±0,059 ком в опыте).

Если учесть, что сочетание диазепам+пентазоцин вызывало повышение только на 27% вместо 83%, регистрируемых при введении одного диазепама, то естественно предположить, что здесь сказывается тот как бы скрытый характер действия пентазоцина (по типу возбуждения), который обнаруживается на интактных животных только при комбинировании (антагонизм с диазепамом), а в условиях стрессового состояния уже и при изолированном введении одного агента (снижение величины ЭКС, а не повышение на интактных животных). Когда же применили на фоне стресса одновременно со смесью двух указанных компонентов еще атропин, то в этом варианте описываемое действие пентазоцина сказалось, по-видимому, уже и на эффекте атропина (повышение ЭКС при комбинировании на 100% вместо 214% — при изолированном применении атропина в условиях стресса).

Таким образом, действие каждого из трех изучаемых веществ на фоне стресса ожидания боли изменялось неоднозначно: ослабление эффекта (диазепам), извращение эффекта (пентазоцин), появление эффекта, который на интактных животных вообще не проявлялся (атропин). При комбинировании этих препаратов эффект на фоне стресса ожидания боли меняется в одном направлении, — действие смеси слабее, чем на интактных животных.

Выводы

1. Действие диазепама, пентазоцина, атропина при изолированном и совместном введении изменяется на фоне стресса ожидания боли по сравнению с их действием на интактных животных (тест — величина ЭКС). Эти изменения неоднозначны для веществ с различным механизмом действия.

2. При комбинировании, а также при наличии стрессогенного фактора в действии нейротропных веществ могут проявиться такие свойства препаратов, которые не выражены при их изолированном введении интактным животным. Этот феномен может иметь значение при подборе средств для комбинированного обезболивания.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОМЕДОЛА ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АТАРАКСА И ГАЛОПЕРИДОЛА

Г. В. НОВИКОВА, Е. В. ЗОРЯН

Москва

В анестезиологии широко применяется комбинирование лекарственных препаратов. Это позволяет повысить эффективность и расширить спектр действия лекарственной терапии при сохранении или снижении дозировки индивидуально применяемых препаратов. Вместе с тем опыт, накопленный в экспериментальной и клинической анестезиологии, показывает, что даже для препаратов, фармакодинамика которых известна, конечный эффект их взаимодействия, равно как и выраженность побочных явлений, весьма часто являются непредсказуемыми [Першин Г. Н., Новицкая Н. А., 1963; Комендантова М. В., Кузина Н. В., 1966, 1968; Grotto M., Sulman F. G., 1967 и др.]. В связи с этим очевидно, что любой рекомендации комбинирования лекарств для клинической практики должен предшествовать этап изучения сочетанного воздействия препаратов в эксперименте, где возможны вариации дозировки лекарств и условий их применения.

Исходя из вышеизложенного, в настоящей работе мы поставили цель изучить некоторые стороны взаимодействия промедола с психотропными средствами атараксом (гидроксизином) и галоперидолом, поскольку такого рода сочетания веществ применяются довольно широко при проведении нейролептанальгезии, сбалансированной анестезии и т. д. [Дарбинян Т. М., 1969; Александров В. Н., 1974; Castro J. De., Mundeller P., 1962; Shane M., 1966; Nilsson E., Ingvar D., 1967 и др.].

В задачу исследования входило определить, как изменяется действие атаракса и галоперидола на условные рефлексы и реакцию избегания при одновременном введении их с промедолом.

Методы исследования. Влияние препаратов на условнорефлекторную деятельность изучали методом J. Knoll, B. Knoll [1958]. При этом исследовали эффект изучаемых препаратов как на прочность выработанных условно-оборонительных реакций, так и на процесс их формирования. Опыты проводились на белых крысах массой 120—180 г. Реакция избегания при электрической стимуляции различных отделов гипоталамуса изучалась с целью обнаружения избирательной чувствительности некоторых мозговых образований, связанных с отрицательными эмоциями [Delgado

J. M. R., Roberts W., Miller N., 1954; Lilly J. C., 1956; Olds J., 1959; Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М., 1976 и др.]. В опытах использовались крысы массой 200—250 г. С помощью стереотаксического прибора животным вживлялись биполярные нихромовые электроды в вентромедиальное ядро гипоталамуса. Крыс брали в опыт через 5—7 дней. Для вызывания реакции избегания через вживленные электроды пропускали электрический ток. Такой подбор методов позволял оценить влияние изучаемых веществ на различные уровни организации эмоционально-поведенческих реакций. Болевую чувствительность определяли методом электрического раздражения кожи хвоста белой крысы [Барков Н. К., Вихляев Ю. И., Харкевич Д. А., 1958]. Порог болевой чувствительности (ПБЧ) выражался в вольтах (В). Поскольку изучаемые сочетания препаратов часто используются в практике обезболивания, мы вводили их в эквианальгетических дозах: промедол — 1 мг/кг, атаракс — 5 мг/кг, галоперидол — 0,5 мг/кг (внутрибрюшинно). Полученные данные обрабатывали статистически [Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т., 1967].

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении влияния препаратов на условнорефлекторную деятельность крыс наблюдали и за общим состоянием и поведением животных.

До введения препаратов крысы, находившиеся в общей клетке, были активны, постоянно двигались, обнюхивали клетку, друг друга, т. е. двигательная активность и ориентировочно-исследовательская деятельность их ничем не отличались от обычных условий. Введение атаракса и в большей степени галоперидола снижало уровень общей двигательной активности. Крысы становились малоподвижными, у них пропадал интерес к окружающему, снижалась ориентировочно-исследовательская деятельность, исчезали конфликты и драки между отдельными особями. Еще больше уменьшалась активность животных при введении атаракса и галоперидола в сочетании с промедолом.

При изучении влияния препаратов на прочность выработанных условно-оборонительных реакций у крыс предварительно в течение 5—6 дней вырабатывали условные рефлексы на безусловный раздражитель — электрический ток. При этом скрытое время реакции колебалось от 1 до 4,5 с, составляя в среднем 2,5±1,0 с.

Введение атаракса увеличивало скрытое время реакции с 2,5±1,0 до 8,0±4,2 с (в 2,5—3,2 раза), однако выпадения рефлексов при этом не обнаруживали. В отличие от атаракса галоперидол вызывал выпадение более 70% условно-оборонительных реакций, а у животных с сохранившимся рефлексом заметно увеличивалось скрытое время реакции (до 20 с и более). Эффект промедола на условно-оборонитель-

ные рефлексы статистически недостоверен: скрытый период реакции удлинялся с 3,4±1,6 до 5,8±2,6 с.

Введение атаракса и галоперидола в сочетании с промедолом оказывало более выраженное угнетающее влияние на условнорефлекторную деятельность животных, чем их изолированное применение без анальгетика. При сочетании промедола с атараксом наблюдалось выпадение 70% реакций, а при сохранении реакции латентный период ее удлинялся в 6—7 раз. Галоперидол в сочетании с промедолом подавлял практически все реакции: у большинства крыс выпадала реакция не только на условный, но и на безусловный раздражитель (электрический ток).

Еще большее влияние введение атаракса и галоперидола и особенно их сочетания оказывало на процессы выработки условных рефлексов. Так, если у интактных животных прочный рефлекс образовывался к 5—6-му дню, то при введении атаракса к 9-му дню реализовывалось лишь 68%, а галоперидола — 25 % условных рефлексов. Введение этих препаратов с промедолом практически полностью исключало возможность выработки условно-оборонительных рефлексов.

Реакция избегания характеризовалась яростью, агрессией, пассивно-оборонительными ответами, общим беспокойством и двигательным возбуждением. Особенно следует отметить «запоминание» конфликтной ситуации — проявление поведенческой реакции еще до помещения животного в камеру при повторном проведении опыта. Промедол, в исследуемой дозе, мало влиял на реакцию избегания. После его введения количество электрических стимулов, необходимых для получения реакции выпрыгивания, увеличивалось с 5—7 до 9—11. При этом у животных сохранялась агрессивность и двигательное беспокойство. При введении атаракса выраженность реакции избегания заметно снижалась. Крысы выпрыгивали из камеры только после 25—35 раздражений. При увеличении раздражающего тока в 1,2—1,5 раза восстанавливалась первичная реакция. Следует отметить, что в «восстановленной» реакции уже слабо была представлена компонента ярости, агрессии. При введении атаракса одновременно с промедолом эффект был более глубоким и продолжительным; крысы при этом отличались вялостью, малоподвижностью, агрессивность отсутствовала. Выпрыгивали они только после 40—65 раздражений. При увеличении тока в 2 раза (до 40 мка) крысы выпрыгивали после 10—12 повторных воздействий током. Характерно, что на фоне дейст-

вия смеси крысы были спокойны, легко позволяли готовить их к опыту, и обстановка эксперимента не вызывала у них беспокойства.

Эффект галоперидола был более глубоким и продолжительным. После введения препарата крысы отличались вялостью, малой подвижностью. Выпрыгивали они лишь после 180—200 ударов тока. При увеличении тока в 2 раза крысы выпрыгивали после 12—20 раздражений. Агрессивность у животных отсутствовала, обстановка эксперимента не вызывала у них беспокойства.

Введение галоперидола совместно с промедолом еще заметнее угнетало негативную реакцию, ограничивалась полнота представленности ее, комплекс составляющих компонент. Резко уменьшалась подвижность животных, исчезала негативная реакция на обстановку при повторном взятии животного в опыт.

Проверка болевой чувствительности показала, что при введении препаратов в указанных дозах ПБЧ повышался в 1,7—2,1 раза (от атаракса — с 1,4±0,21 В до 2,5±0,22 В, от галоперидола — с 1,3±0,155 В до 2,2±0,18 В, от промедола — с 1,1±0,18 В до 2,35±0,24 В).

При сочетании промедола с атараксом и галоперидолом наблюдалось усиление анальгезии: ПБЧ повышался в 4,2—4,4 раза (от сочетания промедола с атараксом с 1,5±0,21 В до 6,4±0,73 В, а с галоперидолом — с 0,97±0,13 В до 4,25±±1,56 В); заметно возрастала ее продолжительность — в 2,5 раза.

Известно, что при комбинировании лекарственных средств усиление или ослабление их фармакологического эффекта не всегда коррелирует с изменением токсичности [Кузина Н. В., 1965; Комендантова М. В., 1967; Зорян Е. В., 1970, и др.]. Поэтому мы изучали токсичность атаракса и галоперидола, применяемых изолированно и в сочетании с промедолом. Было обнаружено, что при использовании атаракса и галоперидола в сочетании с промедолом токсичность препаратов не меняется. Так, $ЛД_{50}$ атаракса составляла 130 (118÷142) мг/кг, а в сочетании с промедолом — 206 (144÷268) мг/кг при $p=0{,}05$. Токсичность изолированно взятого галоперидола составляла 59 (46÷72) мг/кг, а в сочетании с промедолом — 60 (44÷66) мг/кг при $p=0{,}05$.

При оценке данных, полученных с помощью условно-оборонительной методики и реакции избегания со стимуляцией гипоталамуса, целесообразно исходить из современных пред-

ставлений о памяти. Очевидно, что изучаемые вещества влияют как на кратковременную, так и на долговременную память. Для атаракса более характерно влияние на кратковременную память (угнетение процессов формирования условных рефлексов). Промедол не влиял ни на кратковременную, ни на долговременную память. Сочетание же атаракса и промедола, имеющих разный механизм действия, оказывало влияние на оба процесса памяти (угнетение процессов формирования рефлексов и выработанных рефлексов, блокада «памяти на конфликтную ситуацию» в опыте с реакцией избегания). Галоперидол влиял на оба вида памяти, при сочетании его с промедолом этот эффект усиливался.

Как показали наши исследования, атаракс и галоперидол заметно угнетали реакции как на собственно ноцицептивные раздражения, так и на их условные сигналы. Характерно, что эти препараты блокировали память на эмоционально значимые ситуации, вызываемые опытами с болевыми воздействиями и искусственно спровоцированными агрессивными реакциями защитного типа (реакция избегания). Отчетливо изменялись также структура и яркость этих реакций. В то же время наркотический анальгетик промедол весьма слабо влиял на такого рода состояния.

Изучение реакциии избегания при электрическом раздражении вентромедиального ядра гипоталамуса показало, что исследуемые вещества и их комбинации заметно ее ослабляют, но не блокируют полностью. Если при изучении отдельно взятых препаратов отмечается некоторая разница в действии психотропных средств на эмоциональное состояние животных (атаракс устранял проявление страха, сохраняя активность целенаправленных действий, слабо влияя на агрессивность, галоперидол полностью снимал все проявления агрессии, резко снижал двигательную активность), то при сочетанном применении этих веществ с промедолом усиливался эффект как атаракса, так и галоперидола, а также нивелировались различия в действии последних.

Выводы

1. Центральное действие атаракса и галоперидола изменялось под влиянием промедола. Последний, не действуя на условно-оборонительные рефлексы и реакцию избегания, усиливает и изменяет характер влияния на эти показатели атаракса и галоперидола. При сочетании с промедолом нивe-

лируются различия в действии атаракса и галоперидола на центральную нервную систему.

2. Совместное введение атаракса или галоперидола с промедолом увеличивает болеутоляющее действие препаратов, не изменяя их токсичности.

ВЛИЯНИЕ ПРОМЕДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЛИКОЛИЗА В НОРМЕ И ПРИ ГИПОКСИИ

Б. Г. ВОЛЫНСКИЙ, Л. А. МАРТЫНОВ, Н. С. СОЛУН

Саратов

Кислородное голодание является ведущим патогенетическим фактором, определяющим исход и течение многих заболеваний. Наркотические анальгетики — морфин и промедол — нередко применяются при патологических состояниях, связанных с развитием гипоксин. Вместе с тем известно, что при кислородном голодании резервным источником энергии служит анаэробный гликолиз [Hochacka, Somero, 1977]. Поэтому представляет интерес изучение вопроса о влиянии различных наркотических анальгетиков на процессы компенсации кислородной недостаточности и на чувствительность животных к гипоксии.

Ранее [Белоусова С. С. и соавт., 1980] нами были представлены данные о влиянии морфина на состояние гликолиза, активность лактатдегидрогенезы и ее изоферментный спектр у белых мышей в норме и при гипоксии. Было установлено, что в условиях гипоксической гипоксии морфин, 25 мг/кг, усиливает процессы гликолиза и увеличивает общую активность лактатдегидрогеназы, повышая процентное содержание фракции ЛДГ-5, уменьшая при этом количество изоферментов ЛДГ-1 и ЛДГ-2. В других работах [Волынский Б. Г. и соавт., 1979; Волынский Б. Г. и соавт., 1980] приводились данные, согласно которым при гипоксической гипоксии морфин не увеличивает смертность белых мышей или даже ее уменьшает.

Целью настоящего исследования является изучение действия промедола на чувствительность животных к кислородной недостаточности и влияние его на уровень гликемии, активность гликолиза и состояние лактатдегидрогеназной системы при гипоксической гипоксии.

Материал и методы исследования. Опыты проводились на белых мышах массой 20—25 г. Промедол вводился подкожно в дозе 25 мг/кг за 1,5 ч до учета результатов. Гипоксия создавалась в стационарной барокамере СБК48М с приточно-вытяжной вентиляцией с пребыванием животных в продолжение одного часа на «высоте» 10 000 м. Животные забивались декапитацией, все биохимические анализы производились в получаемой при этом смешанной крови. Определялись содержание глюкозы по Hullman [1959], пирувата — по методу Friedeman, Haugen [1943], лактата — по методу Barker, Summerson [1941]. Вычислялись величины эксцесс-лактата по формуле, предложенной Huckabee [1958], редокс-потенциал системы лактат/пируват по уравнению Нернста и показатель свободной энергии в этой системе по уравнению, выражающему зависимость между свободной энергией Гибса и редокс-потенциалом. Общая активность лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27; ЛДГ) определялась по Sevele, Tovarek (1959), изоферменты ЛДГ — методом гель-электрофореза в полиакриламидном геле по Goldberg [1963]. Полученые данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. В результате опытов установлено, что на фоне действия промедола смертность животных в условиях гипоксической гипоксии возрастает с 55,5% до 72,0% (табл. 1).

Таблица 1

Влияние промедола (25 мг/кг) **на смертность белых мышей при гипоксической гипоксии**
(10 000 м 60 мин)

Количество погибших животных, %	
Гипоксия	Промедол при гипоксии
55,5 (831)	72,0* (270)

* Различия статистически достоверные.
В скобках число животных.

При действии на интактных животных промедол увеличивает содержание в крови молочной кислоты до 119% и уменьшает количество пировиноградной кислоты до 90%. Соответственно с этим эксцесс-лактат имеет положительное значение, несколько уменьшается величина редокс-потенциала и показатель свободной энергии в системе МК/ПВК. Количество сахара в крови не изменяется. В условиях гипоксии промедол не изменяет ни один из изучаемых показателей — содержание глюкозы, лактата и пирувата остается на том же уровне, который установился при гипоксии. Сама гипоксия приводит к увеличению содержания лактата до 141% и уменьшению количества пирувата до 73%. Соответственно с этими

Таблица 2

Влияние промедола, 25 мг/кг, на содержание глюкозы и показатели гликолиза в крови у белых мышей при гипоксической гипоксии (10 000 м 60 мин) (M±m)

Показатели	Интактные	Промедол	Гипоксия	Промедол при гипоксии
Глюкоза, ммоль/л %	6,0±0,19 100 (28)	6,7±0,60 112 (16)	6,0±0,33 100 (26)	5,9±0,49 98 (9)
Лактат, ммоль/л %	0,75±0,043 100 (17)	0,89±0,40* 119 (15)	1,06±0,04* 141 (15)	1,00±0,55* 132 (15)
Пируват, ммоль/л %	68,1±1,93 100 (17)	61,3±3,06** 90 (15)	50,0±2,50* 73 (15)	51,1±0,80* 75 (15)
Эксцесс-лактат, ммоль/л	—	+1,93	+4,56	+3,9
Редокс-потенциал, мВ %	—236,0 100	—240,0 102	—245,5 104	—244,0 103
Свободная энергия, кДж, %	16,70 100	15,80 94	14,70 88	14,65 87,8

* Различия с интактными статистически достоверные.
** Различия с гипотермией статистически достоверные.
В скобках число опытов.

изменениями эксцесс-лактат имеет положительное значение, редокс-потенциал и показатель величины свободной энергии в системе МК/ПВК уменьшаются относительно уровня, наблюдаемого у интактных животных. Содержание глюкозы в крови не увеличивается; введение адреналина, 1 мг/кг, сразу после извлечения животных из барокамеры не вызывает у них гипергликемической реакции (табл. 2, рис. 1).

Промедол у интактных животных не вызывает существенных изменений в системе лактатдегидрогеназы. При действии на фоне гипоксии промедол увеличивает общую активность лактатдегидрогеназы и изменяет соотношение ее изоферментов, установившееся при гипоксии, увеличивая процентное содержание фракций ЛДГ-1 и ЛДГ-2, уменьшая в то же время

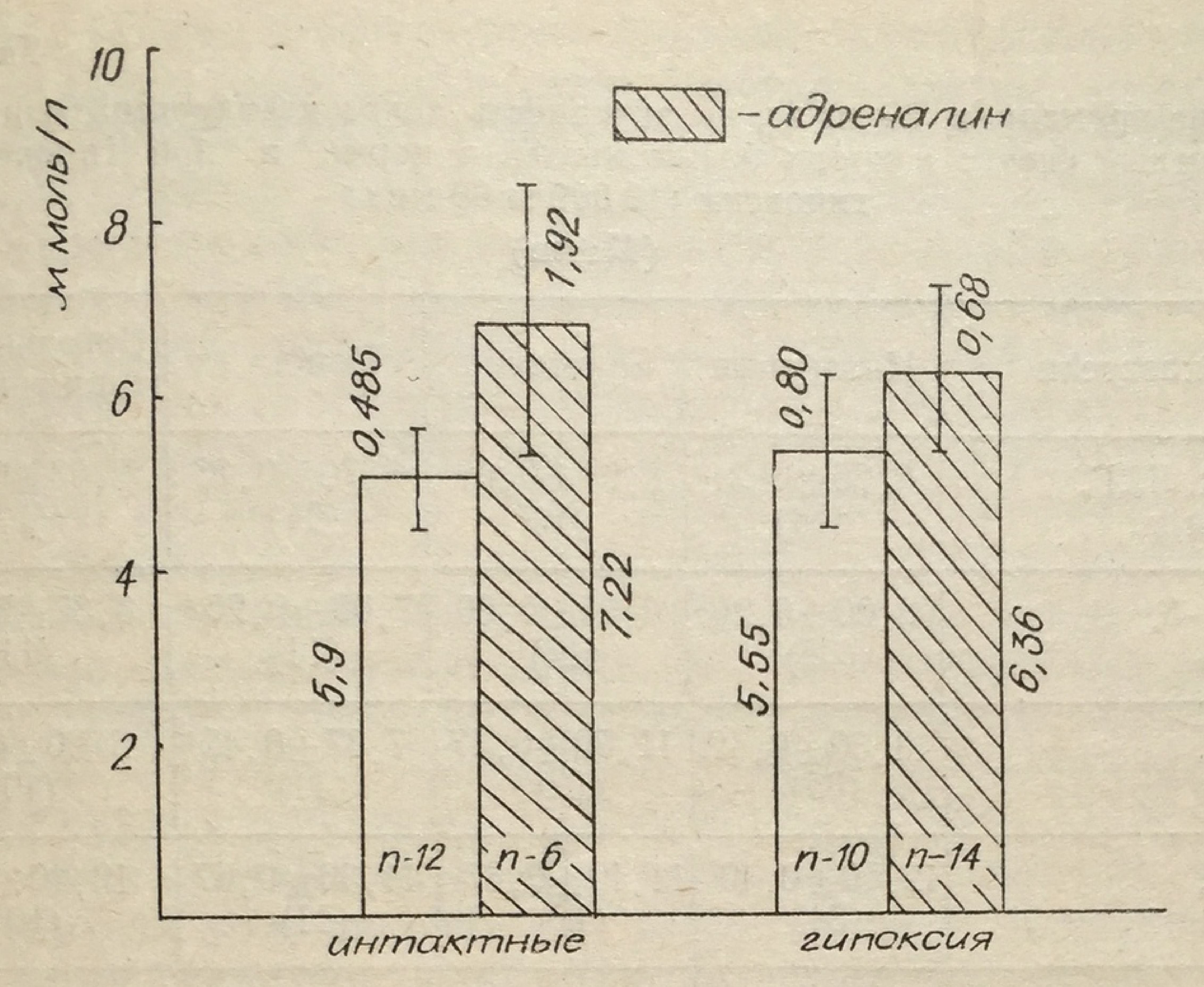


Рис. 1. Влияние адреналина, 1 мг/кг (заштрихованные столбики), на содержание сахара в крови у интактных белых мышей и у мышей, подвергавшихся гипоксии 10 000 м и 60 мин.

количество изоферментов фракции ЛДГ-5. Сама гипоксия, не изменяя общей активности лактатдегидрогеназы, приводит к перераспределению количества ее изоферментов, уменьшая содержание фракций ЛДГ-1 и ЛДГ-2 и увеличивая количество изоферментов фракции ЛДГ-5 (табл. 3).

Из приведенных материалов видно, что характерной чертой в действии промедола является его свойство значительно повышать чувствительность организма к кислородной недостаточности, увеличивая смертность животных в условиях гипоксической гипоксии. Это связано с особенностями действия промедола на метаболические процессы — он не усиливает защитную реакцию организма на гипоксию, осуществляемую за счет анаэробного гликолиза, который служит резервным источником энергии при недостатке кислорода и обеспечивает существование животных в этих условиях (Hochachka, Somero, 1977; Broda, 1978]. Кроме того, промедол нарушает соотношения между изоферментами лактатдегидрогеназы, сложившиеся при гипоксии. В противоположность тому, что сложилось при самой гипоксии, промедол уменьшает процентное содержание фракции ЛДГ-5, в то время как именно в этой молярной форме лактатдегидрогеназа содержится в

Таблица 3

Влияние промедола, 25 мг/кг, на активность лактатдегидрогеназы и ее изоферментный спектр в крови белых мышей в норме и при гипоксической гипоксии (10 000 м 60 мин)

(M±m)

Показатели	Интактные	Промедол	Гипоксия	Промедол при гипоксии
Общая ЛДГ, мкМ/мл/ч	8,66±0,21 (34)	8,94±0,09 (9)	8,73±0,28 (11)	9,63±0,26** (11)
ЛДГ -1, %	8,00±0,29 (35)	8,55±0,60 (12)	7,03±0,26* (11)	8,37±0,53** (11)
ЛДГ-2, %	11,30±0,42 (35)	11,50±0,47 (12)	7,37±0,42* (11)	10,90±0,44** (10)
ЛДГ-3, %	12,50±0,40 (34)	11,10±0,87 (12)	11,36±0,67 (11)	10,40±0,29* (10)
ЛДГ-4, %	14,70±0,54 (35)	12,50±0,68 (12)	14,40±0,66 (11)	13,70±0,77 (10)
ЛДГ-5, %	53,3±0,94 (35)	56,6±1,83 (12)	59,4±1,21* (11)	56,5±1,10** (10)

* Различия с интактными животными статистически достоверные.
** Различия с гипоксией статистически достоверные.
В скобках число опытов.

мышцах, которым свойственна анаэробная направленность обмена и которые составляют значительную часть массы всего тела, в силу чего могут существенно влиять на энергетический баланс в организме. Таким образом, изменения в изоферментном спектре ЛДГ, вызываемые промедолом, являются невыгодными для организма в условиях кислородной недостаточности.

Еще заслуживает особого внимания тот факт, что при достаточно глубокой гипоксии не наступает гипергликемия. Известно, что под влиянием гипоксии, которая является стрессорным фактором, происходит возбуждение симпатической нервной системы и стимуляция деятельности мозгового и коркового слоев надпочечников [Van Liere, Stickney, 1967; Яхнина Д. И., 1980], что должно приводить к увеличению содержания сахара в крови. В обширном обзоре литературы, приводимом Ван Лиром и Стикнеем [1967], содержатся неод-

нородные данные в отношении влияния кислородной недостаточности на уровень гликемии. Согласно нашим наблюдениям количество сахара в крови при гипоксической гипоксии в среднем остается на исходном уровне, однако эта величина складывается из того, что у одних животных наблюдается повышение, а у других — понижение содержания сахара в крови. Вместе с тем животные, подвергнутые гипоксическому воздействию, не реагируют гипергликемической реакцией на введение адреналина. Эти наши наблюдения совпадают с результатами исследований Das, Ghosh, [1977]. Учитывая, что при кислородной недостаточности источником энергии служит анаэробный гликолиз, энергетическая ценность которого почти в 20 раз меньше, чем дыхания, есть основание утверждать, что при глубокой гипоксии происходит истощение исходных субстратов гликолиза — гликогена и глюкозы. Подтверждением этого служат работы М. А. Добринской [1962], Ю. М. Гефтера и соавт. [1962], Н. П. Долговой [1980], согласно которым гипоксия сопровождается значительным уменьшением содержания гликогена в органах. По-видимому, энергетический дефицит в организме служит одной из причин гибели животных при кислородной недостаточности.

Выводы

1. Промедол повышает чувствительность животных к кислородной недостаточности и увеличивает смертность белых мышей при гипоксической гипоксии.
2. Влияние промедола на чувствительность организма к недостатку кислорода связана с особенностями метаболического действия препарата.
3. Гипоксия достаточной глубины и продолжительности приводит к истощению энергетических ресурсов организма.

СООТНОШЕНИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ СО СРЕДСТВАМИ ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

О. В. ГЕРАСИМОВА

Саратов

Ранее нами было установлено, что морфин, промедол и фентанил при равном анальгезирующем эффекте вызывают различные сдвиги в метаболизме тканей [Бендер К. И., Гера-

симова О. В., 1976]. Указанное обстоятельство представляет особый интерес при взаимодействии наркотических анальгетиков со средствами для неингаляционного наркоза, так как подобное сочетание является одним из наиболее частых при медикаментозной премедикации перед наркозом и хирургическим вмешательством. Тем более и сведения о механизме обезболивающего действия средств для неингаляционного наркоза не однозначны [Глотова В. А. с соавт., 1968; Заброда Т. С. с соавт., 1971; Brok J. C., 1960; Lindler M., 1965; Montanari A., 1968; Torda T. A. et al., 1971; Joverday C., 1971; Tatsushi F. et al., 1972; Yarunmura H., 1973]. Сведения об особенностях взаимодействия наркотических анальгетиков со средствами для неингаляционного наркоза позволяют отобрать оптимальные варианты сочетанного применения указанных веществ. Последнее важно для практического использования их.

Целью настоящего исследования является изучение соотношения анальгезирующего эффекта со сдвигами в метаболических процессах при взаимодействии наркотических анальгетиков (морфина, промедола, фентанила) со средствами для неингаляционного наркоза (оксибутиратом натрия, кетамином, сомбревином).

Методы исследования. Опыты проведены на 120 белых беспородных крысах массой 200—300 г и кроликах-самцах (75) массой 2,0—2,5 кг.

Для суждения об анальгезирующем эффекте использовали метод раздражения лапок белых крыс электрическим током. При этом фиксировалось поведение животных.

Для суждения о динамике метаболических сдвигов в организме животных изучалось содержание в крови глюкозы [методом Hultman, 1959, в модификации Hyvarinen, Nikkila, 1962], молочной [МК, методом Barker, Summerson, 1941, в модификации Н. П. Мешковой, С. Е. Северина, 1950], пировиноградной [ПВК, методом Friedeman, Haugen, 1943] кислот с вычислением эксцесс-лактата [по Huckabee, 1958] в динамике через 5, 15, 45 и 120 мин с момента введения изучаемых веществ или их комбинаций.

Изучаемые вещества вводились в виде растворов в стандартном объеме белым крысам внутрибрюшинно, кроликам — внутривенно. Наркотические анальгетики — в дозах, повышающих порог боли у крыс на 20—25%: морфин — 1 мг/кг, промедол — 2 мг/кг, фенталин — 0,02 мг/кг. Средства для неингаляционного наркоза вводили в дозах: оксибутират натрия — 200 мг/кг, кетамин — 8 мг/кг, сомбревин — 8 мг/кг.

Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики [Беленький М. Л., 1963].

Результаты опытов и их обсуждение. При изучении наркотических анальгетиков установлено, что морфин повышает порог боли у крыс на 40% ко второму часу с момента введе-

Таблица 1

Обезболивающий эффект морфина, промедола и фентанила при взаимодействии с оксибутиратом натрия, кетамином или сомбревином (n=10)

Изучаемые вещества и их сочетания	Исходный порог боли, В	После введения через			
		5 мин	15 мин	45 мин	120 мин
Оксибутират натрия	100,0% / 20,0	120,0 / 24,0	127,0 / 25,4	157,0 / 31,4	130,0 / 26,0
То же+морфин	100,0% / 20,6	115,5 / 23,8	140,0 / 28,8	135,9 / 28,0	143,6 / 29,6
То же+промедол	100,0% / 21,8	133,9 / 29,2	137,6 / 30,0	131,1 / 28,6	104,5 / 22,8
То же+фентанил	100,0% / 20,6	133,9 / 27„6	146,6 / 30,2	133,9 / 27,6	141,7 / 29,2
Кетамин	100,0% / 20,0	115,0 / 23,0	118,0 / 23,6	122,0 / 24,4	122,0 / 24,4
То же+морфин	100,0% / 21,0	127,6 / 26,8	140,0 / 29,6	133,3 / 28,0	129,5 / 27,2
То же+промедол	100,0% / 22,8	137,7 / 31,4	141,2 / 32,2	141,2 / 32,2	130,7 / 29,8
То же+фентанил	100,0% / 22,2	144,1 / 32,0	145,9 / 32,4	149,5 / 33,2	123,4 / 27,4
Сомбревин	100,0% / 22,2	84,6 / 18,8	90,9 / 20,2	107,2 / 23,8	109,9 / 24,4
То же+морфин	100,0% / 22,0	110,5 / 24,4	112,7 / 24,8	119,0 / 26,7	116,3 / 25,6
То же+промедол	100,0% / 20,4	107,8 / 22,0	121,5 / 24,8	133,3 / 27,2	122,5 / 25,0
То же+фентанил	100,0% / 18,8	107,4 / 20,2	111,7 / 21,0	119,1 / 22,4	114,8 / 21,6
Морфин	100,0% / 19,8	112,1 / 22,2	121,0 / 24,2	139,0 / 27,6	140,0 / 29,6
Промедол	100,0% / 21,4	130,0 / 28,0	146,7 / 31,4	132,0 / 28,4	138,0 / 29,8
Фентанил	100,0% / 21,6	125,0 / 27,2	146,0 / 31,6	130,5 / 28,2	121,2 / 26,2

Метаболические эффекты морфина, промедола, фентанила при их

Изучаемые вещества и их сочетания	Статистические показатели	Глюкоза, мг % Исходные данные	Глюкоза, мг % после введения через 15 мин	45 мин	120 мин	Исходные данные
Оксибутират натрия	n			5		
	M	98,6	102,6	90,8	108,6	49,2
	±m	5,6	7,4	6,4	6,7	4,2
То же + морфин	n			5		
	M	64,8	71,6	78,1	77,1	40,6
	±m	8,1	5,4	7,3	8,5	4,9
То же + промедол	n			5		
	M	78,8	92,8	88,2	91,0	39,2
	±m	9,4	1,8	2,3	5,4	3,7
То же + фентанил	n			5		
	M	99,0	123,8	149,6	96,0	27,4
	±m	2,7	6,4	5,3	7,5	3,8
Кетамин	n			5		
	M	51,0	34,0	32,0	27,0+	12,3
	±m	8,2	10,6	8,3	4,4	3,6
То же + морфин	n			5		
	M	70,1	83,8	82,6	75,8	7,0
	±m	7,9	1,3	7,0	7,7	1,1
То же + промедол	n			5		
	M	64,6	92,1	81,1	82,1	11,0
	±m	9,1	1,3	3,5	3,8	3,7
То же + фентанил	n			5		
	M	81,5	126,0	125,0	122,2	11,7
	±m	4,4	8,5	6,2	8,5	4,6
Сомбревин	n			6		
	M	103,0	69,3+	71,0+	76,8+	13,6
	±m	4,6	4,1	1,8	1,2	2,4
То же + морфин	n			6		
	M	80,6	85,2	77,1	74,1	19,6
	±m	3,8	3,4	1,2	2,8	3,4
То же + промедол	n			6		
	M	110,0	108,0+	121,0	120,0	7,3
	±m	1,1	1,3	1,2	1,0	1,1
То же + фентанил	n			6		
	M	110,0	134,6	122,1	124,8	33,6
	±m	1,4	1,4	1,6	2,4	3,4
Морфин	n			10		
	M	101,0	129,4+	132,6+	127,3+	33,3
	±m	1,2	1,3	1,3	1,2	2,9
Промедол	n			10		
	M	101,0	131,4+	138,8+	141,4+	44,5
	±m	1,2	1,3	1,3	1,4	5,5

Таблица 2

взаимодействии с оксибутиратом натрия, кетамином или сомбревином

Молочная кислота, мг% — после введения через 15 мин	Молочная кислота, мг% — после введения через 45 мин	Молочная кислота, мг% — после введения через 120 мин	Исходные данные	Пировиноградная кислота, мг% — после введения через 15 мин	Пировиноградная кислота, мг% — после введения через 45 мин	Пировиноградная кислота, мг% — после введения через 120 мин	Эксцесс-лактат, мг% — после введения через 15 мин	Эксцесс-лактат, мг% — после введения через 45 мин	Эксцесс-лактат, мг% — после введения через 120 мин
47,2 7,2	10 44,1 7,1	44,2 6,2	0,25 0,01	0,24 0,03	10 0,25 0,00	0,23 0,02	—0,03	10 —6,06	—2,63
52,9 4,2	10 48,5 5,4	47,6 5,4	0,27 0,02	0,30 0,02	10 0,30 0,04	0,30 0,03	7,80	10 3,30	2,54
61,8 4,7	10 63,1 4,4	59,3 3,6	0,23 0,02	0,33 0,03	10 0,28 0,03	0,29 0,03	5,60	10 15,30	9,90
35,9 4,8	5 31,3 4,7	36,7 4,5	0,27 0,03	0,40+ 0,04	5 0,33 0,04	0,39 0,04	—5,39	5 —6,75	- 5,09
23,8 1,5	5 38,2 1,4	19,0 4,1	0,45 0,03	0,54 0,10	5 0,45 0,10	0,33 0,07	8,60	5 25,40	10,05
13,0 3,5	5 14,6+ 1,03	11,0 3,2	0,39 0,08	0,57 0,10	5 0,46 0,10	0,64 0,20	2,56	5 6,32	0,57
20,2 2,0	5 21,7 2,4	16,4 4,3	0,34 0,09	0,55 0,06	5 0,60 0,07	0,25 0,05	2,56	5 2,83	8,33
29,2 4,1	5 27,0 3,4	21,5 0,5	0,37 0,08	0,58 0,20	5 0,55 0,12	0,85 0,17	11,13	5 9,90	4,90
18,6+ 3,1	5 15,5+ 2,3	16,0+ 2,6	0,24 0,03	0,93+ 0,08	6 0,88+ 0,12	0,22 0,04	—34,20	6 —34,20	3,20
51,3+ 6,3	6 50,0+ 5,8	54,3+ 4,9	0,29 0,03	0,26+ 0,02	6 0,22 0,03	0,37+ 0,01	17,80	6 27,80	7,88
9,1 4,8	6 11,4+ 3,4	10,3+ 3,2	0,24 0,02	0,23 0,09	6 0,30+ 0,08	0,27+ 0,04	0,97	6 0,50	—0,75
54,0+ 6,1	6 51,0+ 5,8	50,0+ 6,4	0,24 0,03	0,21+ 0,04	6 0,18+ 0,04	0,23+ 0,05	29,20	6 29,10	24,05
44,1+ 4,5	10 50,9+ 4,8	47,7+ 4,8	0,23 0,06	0,30+ 0,04	10 0,29+ 0,05	0,32+ 0,03	—0,20	10 8,00	2,50
44,9 6,6	10 49,0 4,2	50,3 6,5	0,21 0,02	0,27 0,03	10 0,34+ 0,03	0,36+ 0,02	12,13	10 23,00	25,95

Изучаемые вещества и их сочетания	Статистические показатели	Исходные данные	Глюкоза, мг%			Исходные даанные
			после введения через			
			15 мин	45 мин	120 мин	
Фентанил	n			10		
	M	101,0	76,5+	79,3+	91,0+	67,6
	±m	1,2	1,3	1,4	1,5	6,5

Примечание: + — статистически достоверные различия.

ния (табл. 1). Действие морфина сопровождается гипергликемией (табл. 2), повышением содержания в крови МК и ПВК. При этом наблюдается анаэробная направленность в обмене углеводов — эксцесс-лактата становится положительным на 45-й минуте с момента введения.

Промедол также повышает порог боли. Однако действие его развивается быстрее и проявляется максимально на 15-й минуте с момента введения. Промедол, так же как и морфин, вызывает гипергликемию, в крови повышает содержание МК и ПВК. При этом анаэробная направленность обменных процессов более ярко выражена и имеет более стойкий характер.

Фентанил, так же как и промедол, максимально повышает порог боли на 15-й минуте с момента введения, но затем эффект фентанила прогрессивно снижается.

В отличие от морфина и промедола фентанил вызывает гипогликемию, в крови снижает количество МК и несколько повышает содержание ПВК. При этом наблюдается резко выраженная аэробная направленность обменных процессов. Таким образом, действие морфина и промедола на изучаемые показатели имеет однотипные качественные сдвиги, которые, однако, имеют различную количественную характеристику. Действие же фентанила при повышении порога боли характеризуется противоположными сдвигами в углеводном обмене.

Средства для неингаляционного наркоза вызывают несколько иные изменения изучаемых показателей. Так, оксибутират натрия повышает порог боли максимально (на 57%) на 45-й минуте с момента введения, кратковременно (на 15 мин) снижает содержание сахара в крови, не изменяя существенно количество МК и ПВК, сохраняет аэробную направленность

Молочная кислота, мг%			Исходные данные	Пировиноградная кислота, мг%			Эксцесс-лактат, мг%		
после введения через				после введения через			после введения через		
15 мин	45 мин	120 мин		15 мин	45 мин	120 мин	15 мин	45 мин	120 мин
55,8 7,9	10 42,4+ 7,6	47,0+ 4,2	0,16 0,01	0,25+ 0,03	10 0,25+ 0,04	0,24+ 0,03	—70,10	10 —89,70	—72,70

углеводного обмена, что совпадает с полученными нами ранее данными [Бендер К. И., Герасимова О. В., 1975].

Кетамин также повышает порог боли и вызывает гипогликемию, которая достигает максимума ко второму часу наблюдения. При этом в крови возрастает содержание МК и ПВК и наблюдается стабильная анаэробная направленность обменных процессов.

Сомбревин в изучаемой дозе снижает порог боли. Установленный нами факт подтверждает наблюдения Brok [1960]. Действие сомбревина сопровождается выраженной гипогликемией, которая стабильно сохраняется на протяжении всего периода наблюдения. При этом в крови после кратковременного (в течение 15 мин) повышения содержания МК количество ее падает, содержание ПВК возрастает, достигая максимума на 15—45-й минутах с момента введения. Все это сопровождается аэробной направленностью в обмене веществ, которая стабильно сохраняется и лишь только ко второму часу наблюдения сменяется на анаэробную.

Таким образом, и средства для неингаляционного наркоза, вызывая однотипные сдвиги функционального характера, по-разному влияют на течение метаболических процессов в организме. Если в действии оксибутирата натрия и кетамина наблюдается определенное качественное и количественное сходство в действии на функциональные и метаболические сдвиги, то действие сомбревина характеризуется противоположными изменениями как функционального, так и метаболического характера.

С учетом установленных особенностей в действии наркотических анальгетиков и средств для неингаляционного нар-

коза представляло интерес проследить динамику изменений изучаемых показателей при их взаимодействии. Так, оказалось, что морфин при взаимодействии с оксибутиратом натрия в большей степени, чем каждый из них отдельно, повышает порог боли. При этом в крови несколько возрастает содержание сахара, МК и ПВК, наблюдается незначительная анаэробизация обмена веществ. Морфин при взаимодействии с кетамином повышает порог боли, вызывает гипергликемию, но менее выраженную, чем при действии одного морфина. В крови возрастает содержание МК и ПВК. При этом несколько уменьшается характерная для одного кетамина анаэробная направленность углеводного обмена, но не устраняется полностью. Морфин при взаимодействии с сомбревином проявляет иные закономерности. Прежде всего при этом снижается возросший под влиянием одного морфина порог боли, устраняется гипергликемия, вызываемая морфином, значительно возрастает содержание в крови МК и ПВК и развивается выраженная анаэробная направленность в обмене веществ.

Таким образом, морфин при взаимодействии с оксибутиратом натрия повышает анальгезирующий эффект и частично утрачивает свое неблагоприятное влияние на метаболические процессы, что подтверждает полученные нами ранее данные [Бендер К. И., Герасимова О. В., 1976].

Морфин при взаимодействии с кетамином также повышает анальгезирующий эффект, но не вызывает существенных изменений в метаболизме тканей.

Морфин при взаимодействии с сомбревином несколько утрачивает анальгезирующий эффект, однако при этом усугубляются явления метаболического ацидоза.

Промедол при взаимодействии с оксибутиратом натрия сохраняет анальгезирующий эффект, и при этом уменьшаются явления ацидоза, характерные для действия промедола. Промедол при взаимодействии с кетамином почти повторяет эффект предыдущего сочетания. Несколько иные закономерности отмечаются при взаимодействии промедола с сомбревином: наблюдается некоторое снижение анальгезирующего эффекта промедола при снижении ацидотических эффектов в метаболических процессах. Таким образом, промедол при взаимодействии со средствами для неингаляционного наркоза проявляет несколько иные закономерности в действии, чем морфин. Так, промедол при взаимодействии с оксибутиратом натрия и кетамином сохраняет обезболивающий эффект, а

при взаимодействии с сомбревином частично его утрачивает. Особенностью является то, что при взаимодействии как с оксибутиратом натрия и кетамином, так и с сомбревином уменьшаются гипоксические эффекты в тканях.

Фентанил при взаимодействии с оксибутиратом натрия не только сохраняет анальгезирующий эффект, но и пролонгирует его до двух часов и при этом сохраняет аэробную направленность в метаболических процессах тканей. Фентанил при взаимодействии с кетамином также сохраняет и пролонгирует анальгезирующий эффект. Однако в метаболических процессах при этом происходит серьезная перестройка с аэробной направленности на анаэробную, причем значительно выраженную. Фентанил же при взаимодействии с сомбревином частично утрачивает анальгезирующий эффект, и это сопровождается развитием выраженного ацидоза.

Заключение

Сопоставляя полученные результаты, следует подчеркнуть, что только при взаимодействии наркотических анальгетиков с оксибутиратом натрия наблюдается сохранение, или удлинение, или даже увеличение анальгезирующего эффекта при одновременном ослаблении неблагоприятных сдвигов в метаболических процессах организма. При взаимодействии с кетамином наркотические анальгетики не только сохраняют, но и пролонгируют анальгетический эффект. При этом либо не изменяют присущей анальгетику направленности в метаболизме тканей, либо ослабляют явления ацидоза (кроме фентанила). При взаимодействии с сомбревином наркотические анальгетики частично утрачивают анальгезирующий эффект, однако в метаболизме тканей при этом возникают неоднотипные сдвиги: при взаимодействии с морфином и фентанилом ацидотические сдвиги усугубляются, а при взаимодействии с промедолом, напротив, ослабляются. Следовательно, благоприятным следует считать лишь только совместное назначение сомбревина с промедолом.

Наиболее благоприятные эффекты наблюдаются при взаимодействии наркотических анальгетиков с оксибутиратом натрия, что совпадает с полученными ранее нами данными [Бендер К. И., Герасимова О. В., 1976], затем взаимодействие наркотических анальгетиков с кетамином (кроме фентанила), и лишь только сочетание промедола с сомбревином можно считать благоприятным. Взаимодействие же морфина и фен-

танила с сомбревином может усугубить явления гипоксии. Последнее важно иметь в виду при практическом использовании сочетаний наркотических анальгетиков со средствами для неингаляционого наркоза.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА И ПРОМЕДОЛА НА ОБЩУЮ АКТИВНОСТЬ И ИЗОФЕРМЕНТНЫЙ СПЕКТР ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. В. КУПЧИКОВ.

Саратов

Об особенностях действия нейротропных средств судят, как правило, по критериям, характеризующим изменение тех или иных функций организма. Между тем изменения функционального характера сопряжены с изменениями комплекса биохимических процессов, которые в конечном итоге и определяют сдвиги в той или иной функции. Следовательно, для понимания механизма действия нейротропных средств важно иметь представление о возникающих сдвигах в биохимизме тканей. Подобные сведения послужат основанием для более рационального использования нейротропных средств в практике.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния морфина и промедола на состояние процессов гликолиза, на общую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и характер ее изоферментного спектра — важного теста в выяснении воздействия указанных препаратов на различные органы и ткани.

Методы исследования. Опыты проводились на кроликах-самцах массой 2,5—3,0 кг. О состоянии гликолитических процессов судили по активности лактатдегидрогеназы (фермента, катализирующего один из этапов гликолиза) и характеру ее изоферментного спектра.

Для определения активности фермента использовалась гепаринизированная кровь, взятая через определенные интервалы времени (30 мин, 60 мин, 120 мин и 6 ч). Контролем служила активность плазмы кроликов до введения им препаратов.

Общая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ-К. Ф. 1. 1. 1. 27) определялась по изменению интенсивности поглощения НАДН-Н при 340 нм.

Изоферменты ЛДГ определяли методом электрофореза на полиакриламидном геле, методом Dietz и Lubrano [1967] в модификации Панавене [1974]. Фотографии гелей денситометрировали на микроденситометре МФ-2. Количественную оценку денситограмм проводили гравиметрическим методом.

Морфин изучался в дозах 1 мг/кг и 25 мг/кг, промедол — 2 мг/кг и 5 мг/кг. Изучаемые вещества в виде растворов вводились в краевую вену уха.

Результаты опытов обработаны статистически [Беленький М. Л., 1963].

Результаты. Опыты показали, что под влиянием морфина (1 мг/кг) уже через 30 мин после введения общая активность ЛДГ увеличивается. При этом максимальная активность фермента отмечается через 60 мин и остается высокой на протяжении 120 мин. И лишь через 6 ч активность возвращается к исходной.

Изучение изоферментного спектра ЛДГ показало значительное увеличение фракции ЛДГ-1, которое сохраняется на протяжении 6 ч после введения препарата. Активность фракций ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4 уменьшается. Наиболее выражено уменьшение фракции ЛДГ-2 через 60 мин и 120 мин, ЛДГ-3 через 120 мин и ЛДГ-4 через 30 мин и через 6 ч. Активность ЛДГ-5 остается неизменной.

С увеличением дозы морфина (25 мг/кг) возникает увеличение общей активности ЛДГ на 30 мин через 6 ч с момента введения вещества. В изоферментном спектре ЛДГ при этом изменений активности фракций не обнаружено.

Другой изучаемый препарат промедол (2 мг/кг) в малой дозе повышает через 30 мин, 60 мин и 120 мин активность фермента, которая через 6 ч возвращается к исходной.

В изоферментном спектре отмечается уменьшение активности ЛДГ-1 в течение двух часов после введения препарата, которая несколько возрастает к 6 ч наблюдения. Активность фракции ЛДГ-2 через 60 мин после введения препарата возрастает. Изменение ЛДГ-3 носит более постоянный характер и характеризуется увеличением активности в течение всего периода наблюдений. Активность фракций ЛДГ-4 и ЛДГ-5 остается в пределах колебаний нормы.

С увеличением дозы промедола (5 мг/кг) активность ЛДГ в течение всего времени исследования возрастает, достигая максимума через 60 мин после введения препарата.

В изоферментном спектре при этом отмечаются незначительные изменения активности ЛДГ-3 через 60 мин (увеличение) и уменьшение ЛДГ-5 через 30 мин после введения препарата.

Обсуждение. Увеличение общей активности ЛДГ под влиянием морфина (1 мг/кг) свидетельствует об угнетении дыхания и компенсаторной активации процессов гликолиза, на что указывает увеличение активности ЛДГ.

Динамика изменений в изоферментном спектре ЛДГ свидетельствует о частичном сохранении аэробных процессов обмена. Указанное подтверждает и увеличение фракции ЛДГ-1. Полученные нами закономерности совпадают с результатами исследований С. Г. Кузнецовой [1980]. Снижение же активности фракции ЛДГ-3, вероятно, следует расценить как компенсаторные реакции организма к гипоксии (Хмара Н. Ф., Трухан А. С., 1976].

Под влиянием морфина в дозе 25 мг/кг возникает выраженная гипоксия, которая в первый период наблюдения еще компенсируется, на что указывает выраженное увеличение общей активности ЛДГ. Затем происходит снижение активности фермента до нормальных величин. Последнее указывает на нарушение адаптационных механизмов.

Под влиянием промедола (2 мг/кг) так же, как и под влиянием морфина, возрастает общая активность ЛДГ, однако в отличие от эффекта морфина под влиянием промедола адаптации не наступает. Последнее подтверждает достоверное увеличение активности изофермента ЛДГ-3.

С увеличением дозы промедола (5 мг/кг) наблюдается выраженное уменьшение общей активности ЛДГ. Это указывает на развитие гипоксии. Последнее подтверждают и сдвиги в спектре изоферментов. Увеличение активности фракции ЛДГ-3 и уменьшение активности ЛДГ-1 свидетельствует о развивающейся гипоксии. На возникновение гипоксии под влиянием промедола указывает также О. В. Герасимова [1980].

Таким образом, морфин и промедол в изучаемых дозах снижают аэробный путь окисления в организме, но это проявляется по-разному. Если под влиянием морфина еще сохраняет какой-то удельный вес аэробный путь окисления, т. е. еще наблюдаются признаки адаптации к гипоксии, то под влиянием промедола сохраняется только анаэробный путь окисления, что свидетельствует о полном использовании имеющихся компенсаторных возможностей организма.

Выводы

1. Морфин оказывает дозозависимое активирующее влияние на ферменты гликолиза. При этом еще частично сохраняется аэробный путь окисления.

2. Промедол пропорционально дозе активирует процессы гликолиза и с увеличением дозы истощает компенсаторные возможности организма к гипоксии.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА И ЕГО АНТАГОНИСТОВ НА АКТИВНОСТЬ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЦИКЛА КРЕБСА В ТКАНИ ПЕЧЕНИ

Н. Н. АРДЕНТОВА

Саратов

Изучение изменений в обменных процессах, возникающих при введении нейротропных веществ, позволит приблизиться к пониманию механизма их нейротропного действия. Последнее представляет не только теоретический интерес, но, несомненно, имеет практическое значение. Рядом работ показано, что действию наркотических анальгетиков сопутствуют значительные метаболические сдвиги, в частности в балансе катехоламинов и углеводном обмене [Батрак Г. Е. и соавт., 1968; Бендер К. И., 1970; Капрелова Т. С., 1973; Малыгина Е. И., 1976; Панченко Е. В., 1980; Фрейдман С. Л., 1970]. Нашими предыдущими исследованиями установлена отчетливая разнородность в метаболических эффектах морфина и его парциальных антагонистов налорфина и пентазоцина как in vivo [Бендер К. И., Ардентова Н. Н., 1979; Ардентова Н. Н., 1980], так и in vitro [Ардентова Н. Н., Бендер К. И., Панченко Е. В., Хохлова Д. С., 1981]. Для уточнения природы выявленных изменений в углеводном обмене и тканевом дыхании изучали активность ферментов цикла трикарбоновых кислот in vivo при действии указанных препаратов в эквианальгетических дозах.

Методы исследования. Опыты проведены на 30 беспородных белых крысах-самцах массой 180—220 г. В гомогенатах ткани печени определяли активность дегидрогеназ яблочной, лимонной, α-кетоглутаровой, янтарной кислот методом Ф. Е. Путилиной, Н. Д. Ещенко [1969]. Активность ферментов выражали в мкг формазана, образующегося в пробе за 1 мин в расчете на 1 мг белка (белок в пробе определяли методом Лоури). Морфин (1 мг/кг), налорфин (1 мг/кг), пентазоцин (3 мг/кг)) вводили в равных объемах жидкости внутрибрюшинно, исследование проводили через 30 мин. Фоновые значения активности изучаемых ферментов получали после введения равных объемов 0,9% раствора хлорида натрия.

Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики [Беленький М. Л., 1963]. Достоверными приняты отклонения от фона при $p<0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. В ткани печени через 30 мин после введения морфина активность изучаемых дегидрогеназ цикла Кребса практически не отклонялась от фоновых значений (см. таблицу). Обнаружена лишь тенденция к повы-

Таблица

Влияние морфина (1 мг/кг), налорфина (1 мг/кг), пентазоцина (3 мг/кг) на активность дегидрогеназ цикла Кребса (в мкг формазана/мг белка/1 мин)

№ п/п	Изучаемые показатели	Статистические показатели	Фон	Через 30 мин после введения		
				морфина	налорфина	пентазоцина
1	Активность сукцинатдегидрогеназы		8	8	8	6
		M±m	321,0±63,0	311,0±38,8	325,5±73,0	497,2±50,0
		p	—	>0,05	>0,05	=0,05
		% к фону	100,0	97,0	101,0	182,0
2	Активность α-кетоглутаратдегидрогеназы		8	8	8	6
		M±m	174,0±31,5	195,0±31,5	112,0±25,7	205,0±15,7
		p	—	>0,05	>0,05	>0,05
		% к фону	100,0	112,0	64,0	118,0
3	Активность малатдегидрогеназы		8	8	8	6
		M±m	129,0±13,0	123,0±10,8	125,0±26,5	169,0±11,6
		p	—	>0,05	>0,05	<0,05
		% к фону	100,0	95,0	97,0	131,0
4	Активность цитратдегидрогеназы		8	8	8	6
		M±m	87,0±13,7	102,0±10,5	58,6±7,6	245,0±42,3
		p	—	>0,05	>0,05	<0,01
		% к фону	100,0	118,0	67,0	282,0

шению активности α-кетоглутаратдегидрогеназы и цитратдегидрогеназы.

Налофин, напротив, вызывал снижение активности указанных дегидрогеназ, хотя с низкой степенью достоверности. Активность сукцинат- и малатдегидрогеназы не изменялась по сравнению с контролем.

Пентазоцин повышал активность всех изучаемых дегидрогеназ, но особенно сукцинат-, малат- и цитратдегидрогеназы.

Ранее нами [Бендер К. И., Ардентова Н. Н., 1979 а] было отмечено, что в аналогичных условиях опыта пентазоцин (и в меньшей степени морфин) снижал уровень пировиноградной и молочной кислот в ткани печени, повышая при этом окислительно-восстановительный потенциал. Обнаруженное в данной серии опытов возрастание активности дегидрогеназ цикла Кребса позволяет интерпретировать указанные сдвиги как следствие усиленного включения пировиноградной кислоты в цикл трикарбоновых кислот, интенсификацию аэробного окисления углеводов в печени в условиях достаточной оксигенации тканей.

В предыдущих опытах in vitro было показано, что морфин в эквивалентной концентрации несколько снижал эндогенное дыхание и скорость поглощения кислорода при максимальной нагрузке на дыхательную цепь. Результаты настоящего исследования не позволяют объяснить этот эффект ингибирующим действием морфина на сукцинатдегидрогеназу, как предполагалось ранее. В то же время налорфин и пентазоцин не изменяли интенсивности тканевого дыхания, но по-разному изменяли активность дегидрогеназ цикла Кребса in vivo. Видимо, в условиях целого организма взаимодействие прямых эффектов наркотических анальгетиков на биохимические процессы и сдвигов в нейрогуморальной регуляции метаболизма определяется более сложными корреляционными соотношениями, чем in vitro.

Выводы

1. Морфин (1 мг/кг) существенно не изменяет активность дегидрогеназ цикла Кребса в ткани печени (in vivo).

2. Налорфин (1 мг/кг) in vivo несколько снижает активность малат- и цитратдегидрогеназы печени, не влияя на сукцинат- и α-кетоглутаратдегидрогеназу.

3. Пентазоцин (3 мг/кг) in vivo существенно повышает активность цитрат-, сукцинат- и α-кетоглутаратдегидрогеназы в ткани печени.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ГИПОКСИИ ПЛОДА В РОДАХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Н. В. ОНОПРИЕНКО, Л. С. БОЛЬШАКОВА, Л. Д. СИДОРОВА

Саратов

До настоящего времени вопрос о причине и механизме повреждений плода в процессе родового акта остается актуальным: еще относительно высоки перинатальная смертность и заболеваемость детей от асфиксии и родовой травмы. Многие авторы считают, что асфиксия плода, даже сопровождающаяся кровоизлияниями в мозг, может быть следствием инфекционного поражения плода. Однако Ю. В. Гулькевич [1965] и др. выразили сомнение в возможности быстрой гибели плода в родах по этой причине. Отсутствие достаточно ясных критериев нормальной и патологической сократительноой функции матки не позволяет объяснить поражения плода и при нормальных родах.

Цель настоящего исследования: а) установить зависимость между стадиями нарушения сократительной функции матки и степенью гипоксии плода в родах; б) подобрать наиболее эффективные сочетания средств спазмолитического действия с учетом стадии нарушения маточно-плацентарного кровообращения; в) изучить влияние этих веществ на плод с проявлениями гипоксии.

Методы исследования. Сократительная функция матки изучалась методами наружной гистерографии у 265 рожениц. Гипоксия плода выявлялась с помощью фонокардиографии, так как имеется связь между гипоксией плода и изменениями функции миокарда [Персианинов Л. С. с соавт., 1967 и др.]. Запись фонокардиограмм (ФКГ) производилась на двухканальном электрокардиографе с фонографической приставкой с чернильнопишущим устройством у 207 рожениц до и после разрыва плодного пузыря и введения фармакологических средств: анальгетиков, холинолитиков, антигистаминных средств, транквилизаторов, веществ спазмолитического действия.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при координированных, перистальтических сокращениях продольных и циркулярных мышц маточно-плацентарное кровообращение не нарушается. Опасность повреждения плода возникает, начиная со второй стадии дискоординации, что может быть связано с накоплением в организме женщины ацетилхолина и приводит к значительному повышению амплитуды сокращения циркулярных мышц (спастические сокращения). Состояние

плода ухудшается и в последующую третью стадию дискоординации, при которой развивается гипертонус и тетанус мышц во всех отделах матки. Все это приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения с последующим развитием гипоксии, гиперкапнии, ацидоза и аспирации околоплодных вод. Плод подвергается шнурующим сдавлениям спастически и тетанически сокращающимися циркулярными мышцами матки.

Развитию конечных стадий дискоординации, а следовательно, и увеличению степени повреждения плода способствует бессистемное ведение родового акта. Последнее проявляется в несвоевременном выявлении дискоординированных сокращений матки, в запоздалом вскрытии патологического плодного пузыря, назначении неадекватных сочетаний спазмолитических средств в заниженных дозах, ошибочном назначении веществ окситоцического и антихолинэстеразного действия.

Для анализа возникающих изменений родового акта все кардиограммы плодов были разделены на три группы в зависимости от числа сердечных сокращений в минуту до введения средств спазмолитического действия.

В первую группу объединены 158 ФКГ плодов, у которых сердцебиение колебалось от 120 до 150 (154±1,02) в минуту. По мнению авторов, учащение сердцебиений до 150 в минуту следует расценивать как нормальное явление. Однако при этом только у 20 плодов были нормальные осцилляция и соотношения первого и второго тонов (2:1; 3:1) в паузу между схватками. Во время же схваток осцилляция тонов резко снижалась. У остальных 138 плодов на ФКГ выявлялись как снижение осцилляции тонов, так и значительное усиление второго тона. На многих ФКГ появлялись шумы и небольшие дополнительные тоны. Эти изменения в миокарде плода при обычной аускультации акушерским стетоскопом не выслушивались. У всех рожениц на гисторограммах, партограммах, а также при пальпации выявлялись дискоординированные сокращения матки с выраженным спастическим компонентом (вторая стадия).

После введения анальгетиков (промедол 2% раствор—2 мл или морфин 1% раствор — 1—2 мл) в сочетании с холинолитиками, антигистаминными веществами и разрывом плодного пузыря были обнаружены значительные улучшения показателей ФКГ. Нормализовались соотношения первого и второго тонов, исчезали шумы, сердцебиение плода 132±0,91 в минуту.

Во вторую группу объединили 69 ФКГ плодов, у которых число сокращений сердца колебалось в пределах 151—170 (157,4±1,02) в минуту. У всех плодов на фоне выраженной тахикардии наблюдалось резкое снижение осцилляции первого и второго тонов, длительные шумы и дополнительные тоны, расщепление тонов у части плодов. Последнее, по мнению Т. В. Черваковой [1964], K. Tosetti с соавт. [1961], связано с нарушением предсердно-желудочковой проводимости. Не исключено, что дополнительные тоны возникают и в связи со сдавливанием пупочных сосудов сокращающимися циркулярными мышцами нижнего сегмента [Лампе Л. с соавт., 1980]. Указанные изменения на ФКГ свидетельствовали о значительном нарушении маточно-плацентарного кровообращения. При этом у всех рожениц нами определялась вторая и третья стадия дискоординации родовой деятельности.

После введения анальгетиков (1% раствора морфина — 1—2 мл или 2% раствора промедола — 2 мл), холинолитических, антигистаминных препаратов восстанавливалась сократительная функция матки и тахикардия у плода уменьшалась до 149±2,4 в минуту, возрастала осцилляция тонов, у многих плодов восстанавливались соотношения первого и второго тонов, исчезали шумы и добавочные тоны. Однако при рецидиве дискоординации в конце первого и во втором периодах родов вновь повторялись те же изменения ФКГ. При опустившейся в малый таз головке плода возникали шнурующие сдавления кровеносных сосудов шеи, которые могли привести к кровоизлиянию в мозг или очаговому некрозу. На ФКГ выявлялись резкое усиление осцилляции второго тона и дополнительные тоны. Повторное внутривенное введение средств спазмолитического действия (2% раствор промедола — 2 мл, 1% раствор апрофена — 1 мл, 2 % раствор димедрола — 1 мл), а также блокада тазового сплетения (0,25% раствор новокаина — 120 мл) позволили восстановить сократительную функцию матки и кровообращение в плаценте и органах плода. В значительной степени восстанавливалась и сердечная деятельность плода. Ликвидация симптомов асфиксии плода и восстановление сокращений мышц матки позволили предупредить оперативное родоразрешение (акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода). После внутривенного введения средств спазмолитического действия и восстановления маточно-плацентарного кровообращения дети нередко рождаются в состоянии физиологического апноэ, о чем свидетельствует розовая окраска кожных покровов. После удаления околоплодных вод

из дыхательных путей и накопления углекислоты в крови у них появлялось спонтанное дыхание.

В третью группу были объединены ФКГ 9 плодов, у которых определялась брадикардия от 119 в минуту и реже. Брадикардия возникала, как правило, при развитии второй и третьей стадии дискоординации во втором периоде родов, когда головка плода опускалась в полость малого таза и происходило сдавление вначале вен плода, а затем и его артерий. После подкожного или внутривенного введения указанных выше веществ нормализовались тонус мышц матки и кровообращение в органах плода. Нормализовалась и функция сердца: частота сокращений достигала $129 \pm 1{,}4$ в минуту. Усиливалась асцилляция тонов вне схватки. Только у одного плода при запоздалых родах не наступало нормализации ФКГ, что было следствием хронической гипоксии плода при перенашивании беременности. Однако введение средств спазмолитического действия при бессистемном ведении родов не исключает повреждения плода, и создается впечатление, что асфиксия плода возникает от анальгетиков.

Мы предлагаем систему ведения родов, которая предусматривает:

1. Своевременный на первой стадии дискоординации разрыв функционально неполноценного плодного пузыря.
2. Введение средств анальгезирующего, холинолитического, антигистаминного действия в адекватных сочетаниях.
3. Обязательное включение анальгетиков, и главным образом морфина, при конечных стадиях дискоординации.

Применение этих препаратов в конце первого и во втором периодах родов способствует восстановлению координированных сокращений и беспрепятственному продвижению плода по родовым путям [Оноприенко Н. В., 1968, 1969].

Проведенное нами исследование и анализ тысяч родов показывает, что предлагаемая система ведения родов с включением вышеуказанных фармакологических средств анальгезирующего и спазмолитического действия позволяет предупредить или своевременно устранить острую гипоксию плода в родах за счет восстановления функции естественных механизмов, т. е. путем внутриутробного оживления. Такой подход к решению поставленного вопроса позволил снизить в 10 раз асфиксию и родовую травму плода и уменьшить количество акушерских операций в связи с асфиксией.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВОЛЬТАРЕНА, ИНДОМЕТАЦИНА И БРУФЕНА В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

В. Н. РОЖКОВА, Г. М. АЛЕКСАНДРОВА

Москва

За последнее десятилетие в медицинскую практику введено значительное количество новых нестероидных противовоспалительных средств, таких, как: напроксен, сулиндак, мефенамовая кислота, вольтарен, индометацин, бруфен и т. д. Некоторые из этих препаратов «нового поколения» более эффективны, чем салицилаты, амидопирин и другие хорошо изученные препараты такого рода, и дают меньше побочных явлений (исключение составляет индометацин). Нейротропное действие современных ненаркотических анальгетиков, в частности их болеутоляющий эффект, изучено довольно подробно [Krupp P. et al., 1976; Ferriera S. H., 1980 и др.].

В то же время известно, что анальгетическое действие многих веществ может изменяться при введении их на фоне той или иной патологии [Гришина В. М., Старикова С. М., 1969; Комендантова М. В., Шумилина З. И., 1970; Ельцова З. И., Комендантова М. В., 1976]. Это изменение неоднозначно и зависит от многих причин: препарата, характера патологического процесса и т. д. Болеутоляющий эффект перечисленных выше антифлогистиков нового типа не изучался в условиях патологии. Последнее важно как экспериментальное обоснование для рационального использования лекарств на фоне патологического процесса.

Целью настоящей работы явилось изучение болеутоляющего действия вольтарена (диклофенака натрия), индометацина и бруфена на фоне воспаления разного генеза. Это важно в связи с тем, что в формировании определенных видов воспаления имеют значение различные медиаторы. Так, в большинстве случаев (артриты, панкреатиты, поражения органов брюшной полости и т. д.) существенное значение имеет увеличение активности каликреин-кининовой системы, меньшая роль придается гистамину. В то же время при определенных видах воспалительных реакций, например воспалении аллергического генеза, важно учитывать и роль гистамина, серотонина и других биологически активных веществ [Ойвин И. А., Гапонюк П. Я., 1969; Чернух А. М., 1979].

Методы исследования. Опыты поставлены на 570 мышах и 130 белых крысах. Анальгетический эффект препаратов изучали, применяя тест «корчей» [Knoll Jozsef, 1978]. «Корчи» — это своеобразные непроизвольные извивающиеся движения животных, возникающие на внутрибрюшинное введение раздражающих веществ. Порог болевой чувствительности (ПБЧ) на крысах определяли в вольтах при нанесении электрического раздражения на кожу хвоста [Барков Н. К. и соавт., 1958].

Экспериментальную модель острого экссудативного воспаления получали на мышах путем субплантарного введения 1% раствора каррагенина или 6% раствора декстрана. Модель хронического воспаления создавали по методу Селье в модификации В. Н. Соловьева и В. С. Зуевой [1963] путем введения под кожу спины крысы 10% взвеси горчицы в подсолнечном масле. Исследуемые препараты вводили внутрибрюшинно в дозах, составляющих $^{1}/_{10}$ и $^{1}/_{3}$ от ЛД$_{50}$ (вольтарен — 10 и 40 мг/кг, индометацин — 10 и 30 мг/кг, бруфен — 35 и 100 мг/кг). Результаты экспериментов обработаны методом вариационной статистики [Беленький М. Л., 1963].

Результаты и их обсуждение. Болеутоляющее действие вольтарена, индометацина и бруфена по тесту «корчей» на фоне острого экссудативного воспаления, вызванного каррагенином, значительно усиливалось. Так, если на интактных животных вольтарен и индометацин в дозах 10 мг/кг и бруфен в дозе 100 мг/кг уменьшали число «корчей» на 78, 87 и 52% соответственно, то в условиях каррагенинового воспаления описанные непроизвольные движения у мышей при введении указанных препаратов практически полностью отсутствовали (рис. 1 *Б*). Следует отметить, что исходная болевая чувствительность животных при каррагениновом воспалении значительно повышалась. Так, если число «корчей» у интактных животных принять за 100%, то у мышей с каррагениновым воспалением оно увеличивалось до $221 \pm 27{,}3\%$, т. е. наблюдалось явление гиперальгезии.

На модели острого воспаления, вызванного декстраном, обнаружено некоторое снижение болеутоляющего действия изучаемых анальгетиков, что видно по увеличению числа «корчей» по сравнению с интактными животными (рис. 1 *В*). Так, если в опытах на интактных животных вольтарен и индометацин проявляли выраженную анальгетическую активность, полностью предотвращая возникновение «корчей» у мышей (дозы $^{1}/_{3}$ от ЛД$_{50}$), то на фоне декстранового воспаления эта активность снижалась — «корчи» не предупреждались, а их количество только уменьшалось (на 45—50%). Болеутоляющее действие бруфена не изменялось на данной модели воспаления. На фоне декстранового воспаления не отмечалось и явлений исходной гиперальгезии.

На модели хронического воспаления, вызванного введени-



Рис. 1. Анальгетическое действие вольтарена, индометацина и бруфена на фоне острого воспаления различного генеза (тест «корчей»).

Обозначения:

по оси ординат — число «корочей» в %, по оси абцисс — препараты *1* — контроль, *2* — бруфен (35 мг/кг), *3* — бруфен (100 мг/кг), *4* — индометацин (10 мг/кг), *5* — индометацин (30 мг/кг), *6* — вольтарен (10 мг/кг), *7* — вольтарен (40 мг/кг).

ем раздражающей флогогенной смеси, пороги болевой чувствительности изучаемых препаратов повышались на 35—40% (табл.). Исходная болевая чувствительность у крыс с воспалением была выше, чем у интактных животных, т. е. и в данном случае тоже имело место явление гиперальгезии. Так, если у интактных животных порог болевой чувствительности был равен 2,9±0,96 В, то у крыс с воспалением 1,3±0,4 В.

Описанные наблюдения — усиление анальгетического действия изучаемых препаратов на модели острого воспаления, вызванного каррагенином, а также хронического воспаления, вызванного введением раздражающей флогогенной смеси, дали основание предположить, что изменение эффекта зависит в какой-то степени от исходного состояния болевой чувствительности, которое в обоих случаях характеризовалось гиперальгезией. Наличие гипералыгезии, возможно, зависит от того, что в механизме провоспалительного действия каррагенина, а также ряда других флогогенных раздражителей (кротонового масла, уксусной кислоты, горчичного масла и т. д.) имеет значение образование и накопление кининов в очаге воспаления [Melton K. L., Cline M. G., 1967; Lewis G. P., 1970; Zach, Werle, 1973; Тринус Ф. П. и соавт., 1975]. Другой тип изменения реакции вещества на фоне декстранового воспаления — снижение болеутоляющего действия препаратов—может быть обусловлен тем, что наблюдавшаяся в этом случае экссудативная реакция связана не с кининами, а с высвобождением серотонина и гистамина [Parrat, West, 1957; Winter, Flakater, 1965].

Для анализа этого предположения мы исследовали болеутоляющий эффект вольтарена, индометацина и бруфена в условиях гипералыгезии, которая не сопровождается воспалительной реакцией. Была проведена серия опытов на фоне предварительного введения D-пеницилламина (25 мг/кг). D-пеницилламин способствует синтезу простагландинов Е, которые участвуют в развитии микроциркуляторных нарушений, отека, а также формировании болевых ощущений [Parantainen G., 1978; Крикунов В. П. и соавт., 1980].

На фоне гипералыгезии, обусловленной D-пеницилламином, не было обнаружено усиления болеутоляющего действия перечисленных ненаркотических анальгетиков (рис. 1 *Г*), как это отмечалось в опытах с острым каррагениновым воспалением и с хроническим воспалением. Под влиянием вольтарена, индометацина и бруфена (доза $^1/_{10}$ от $ЛД_{50}$) количество «корчей» как на модели гипералыгезии, так и у интактных живот-

Таблица

Пороги болевой чувствительности (ПБЧ) при введении вольтарена, индометацина и бруфена на фоне хронического воспаления

Название препарата	Доза, мг/кг	Интактный организм			Очаг хронического воспаления в организме		
		ПБЧ, В		ув. ПБЧ в % к исходн.	ПБЧ, В		ув. ПБЧ в % к исходн.
		контроль	опыт		контроль	опыт	
Вольтарен	10	1,2±0,71	2,6±0,83	79	1,1±0,30	2,6±0,60	105
Вольтарен	40	2,4±1,44	3,9±1,95	70	1,7±0,90	3,6±1,67	112*
Индометацин	10	2,4±1,44	4,1±2,18	71	1,3±0,40	2,6±0,60	100
Индометацин	30	1,5±1,0	2,6±0,6	82	1,7±0,83	4,0±1,57	135*
Бруфен	35	2,3±0,41	4,2±0,8	46	0,52±0,34	1,0±0,81	82
Бруфен	100	7,8±3,64	14,0±3,9	80	1,5±0,81	3,2±0,43	113*

Примечание. Контроль — исходное значение ПБЧ до введения анальгетиков, опыт — те же данные после введения анальгетиков.

Звездочкой обозначено достоверное различие между эффектами в условиях нормы и воспаления ($p<0,05$).

ных уменьшалось примерно в одинаковых пределах. При увеличении доз ($^1/_3$ от $ЛД_{50}$) намечалась даже тенденция к снижению болеутоляющего эффекта (опыты с вольтареном и индометацином).

Сравнивая анальгетический эффект отдельных препаратов в условиях патологии, можно отметить, что вольтарен и индометацин по активности превосходят бруфен [Кобаладзе С. Г., Гиоргобиани А. И., 1979 и др.]. Такая же закономерность в сравнительном эффекте анальгетиков определялась и в опытах на интактных животных.

На основании полученных данных можно заключить, что болеутоляющий эффект изученных ненаркотических анальгетиков изменяется в условиях различных видов воспаления неодинаково — усиление или ослабление эффекта. Отмеченные изменения болеутоляющего действия антифлогистиков могут отражать, в какой-то степени, воздействие этих препаратов на содержание и обмен эндогенных медиаторов воспаления. Усиление анальгетического эффекта препаратов мы наблюдали в тех условиях, когда исходная болевая чувствительность была повышенной (гиперальгезия). Однако прямой зависимости между исходной гиперальгезией и усилением болеутоляющего действия препаратов нам установить не удалось.

Выводы

1. Болеутоляющий эффект вольтарена, индометацина и бруфена усиливается в условиях острого воспаления, вызванного каррагенином, а также хронического воспаления, вызванного введением флогогенной раздражающей смеси, и ослабляется на фоне острого воспаления, вызванного декстраном.

2. Вольтарен и индометацин по анальгетической активности превосходят бруфен как в условиях патологии, так и в опытах на интактных животных.

II. ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛЕПТИКОВ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КРЫС

Г. Ю. БОРИСОВА

Ленинград

Ряд работ по изучению влияния этимизола на память [Хромов-Борисов Н. В. и соавт., 1978], на процесс образования артифициальных стабильных функциональных связей [Смирнов В. М., Бородкин Ю. С., 1975], энергетический обмен и пластические перестройки синаптического аппарата головного мозга [Бульон В. В., 1975; Семенов С. П., 1977] позволили Ю. С. Бородкину рассматривать данное соединение в качестве неспецифического коннектора [Смирнов В. М., Бородкин Ю. С., 1975]. В связи с этим определенный интерес представляет выявление других препаратов с аналогичными свойствами в ряду производных имидазолдикарбоновых кислот. В

а) *б)*

Рис. 1. Структурные формулы исследованных препаратов: *а* — этимизол, *б* — замкнутый этимизол (ИЭМ-930).

частности, нами было рассмотрено влияние на высшую нервную деятельность крыс этимизола и замкнутого этимизола (ИЭМ-930) (рис.1). Изучено сравнительное влияние этимизола и ИЭМ-930 на процесс обучения, процесс консолидации, длительности хранения приобретенного навыка, а также на процесс воспроизведения.

Методы исследования. Опыты проводились на беспородных крысах-самцах массой 180—200 г. В качестве теста использовали методику выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ) электроболевого раздражения в автоматической «челночной» камере: крысу помещали в камеру, разделенную на две части перегородкой с отверстием. Через 6 с после подачи сигнала-звонка на решетчатый пол подавали электрический ток, и, если крыса в течение этих 6 с не перебегала в другой отсек камеры, она получала удар электрического тока. Через 30 с после того, как крыса оказывалась в другом отсеке, весь цикл повторялся. Таким образом, животных обучали по условному сигналу избегать удара электрическим током в течение 3—5 дней. Ежедневно каждому животному предъявляли 20 сочетаний. Исследуемые вещества вводили под кожу спины в дозах от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг либо ежедневно за 30 мин до начала опыта (т. е. рассматривалась скорость обучения на фоне вещества), либо однократно после завершения курса обучения (т. е. исследовалось влияние препарата на процесс консолидации и хранение приобретенного навыка). Полученные данные обрабатывались статистически.

Результаты исследований и их обсуждение. Исследование сравнительного влияния этимизола и ИЭМ-930 на процесс обучения показало, что ИЭМ-930 в дозе 3 мг/кг достоверно уменьшал суммарное количество положительных реакций в каждый из трех дней опыта. Этимизол в той же дозе достоверно не влиял на обучение (рис. 2*а*). Однако при анализе процесса выработки УРАИ на протяжении каждого дня обучения было отмечено, что у контрольных животных и у животных, получавших ИЭМ-930, в результате перерыва между опытами (24 ч) наблюдалось значительное спонтанное забывание, в то время как у крыс, которым вводили этимизол, был отмечен прирост положительных реакций или их количество оставалось на прежнем уровне (рис. 2*б*). Эффект этимизола сохранялся и при увеличении интервала между опытами до 72 ч. Можно предположить, что этимизол способствует переводу приобретенной информации из кратковременной памяти в долговременную, т. е. участвует в процессе консолидации. Для проверки этого предположения было проведено исследование влияния этимизола на процесс воспроизведения УРАИ. С этой целью одной обученной группе крыс за 30 мин до начала тестирования вводили этимизол в дозе 3 мг/кг, а

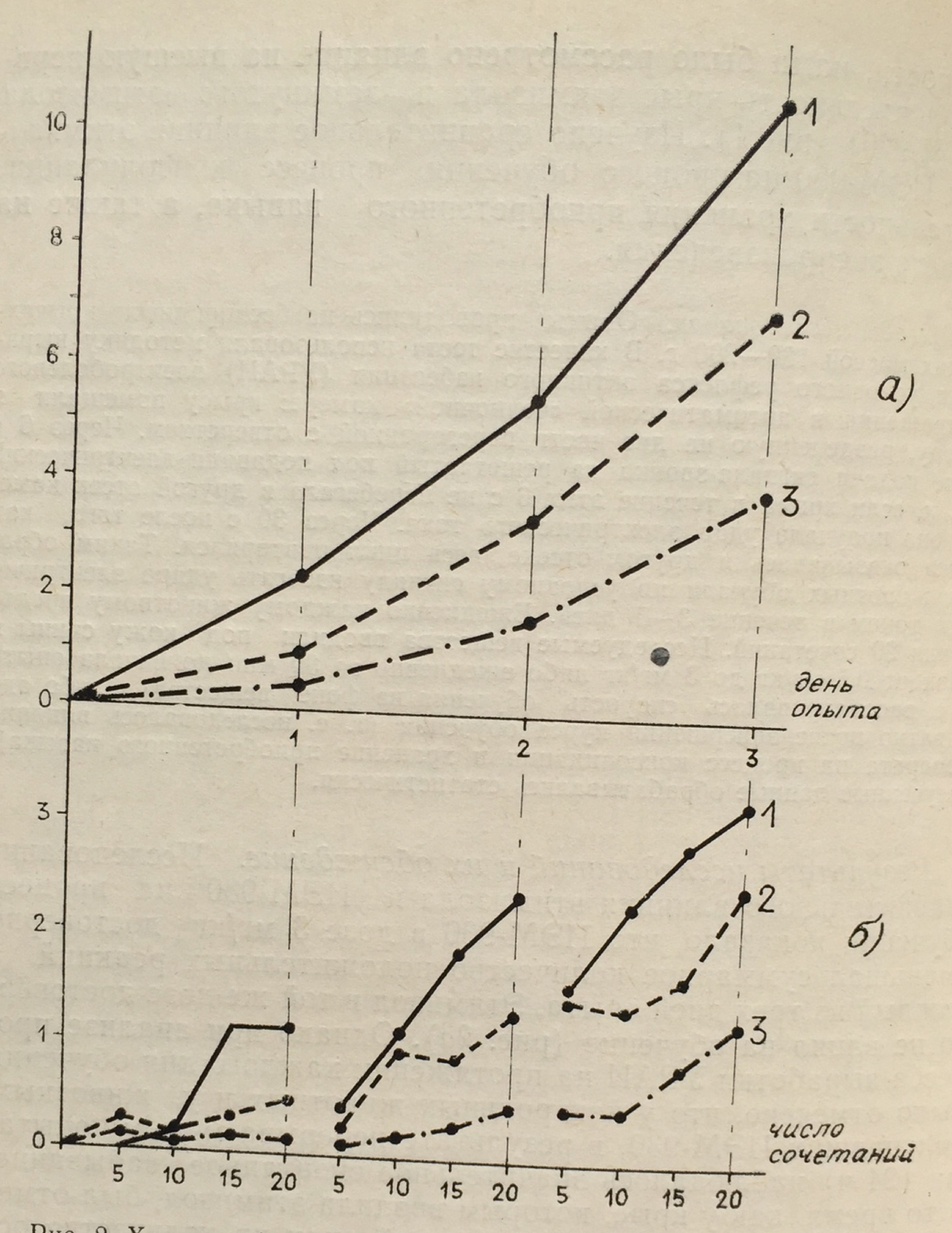


Рис. 2. Ход выработки УРАИ при введении этимизола и ИЭМ-930 в дозе 3 мг/кг.

а. Суммарное количество положительных реакций. *б*. Число положительных реакций из памяти сочетаний. *1* — контрольная группа животных. *2* — группа животных, которым вводили этимизол. *3* — группа животных, которым вводили ИЭМ-930.

другой — физиологический раствор. В этих условиях улучшения воспроизведения УРАИ под влиянием этимизола не наблюдали. В пользу предположения об участии этимизола в процессе консолидации свидетельствует значительное увеличение длительности хранения приобретенного навыка под влиянием однократного введения этимизола (3 мг/кг) после пяти дней обучения (рис. 3) [Хромов-Борисов Н. В. и соавт., 1978]. Однократное введение крысам ИЭМ-930 в дозах от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг подобный эффект не вызывает; дефицит навыка при тестировании через две и четыре недели был близок к контролю. Таким образом, установлено, что ИЭМ-930 не оказывает влияния на высшую нервную деятельность крыс, сходного с влиянием этимизола. Этот факт можно объяснить исходя из структурных особенностей данных соединений. На основании ранее проведенных исследований [Хромов-Бори-

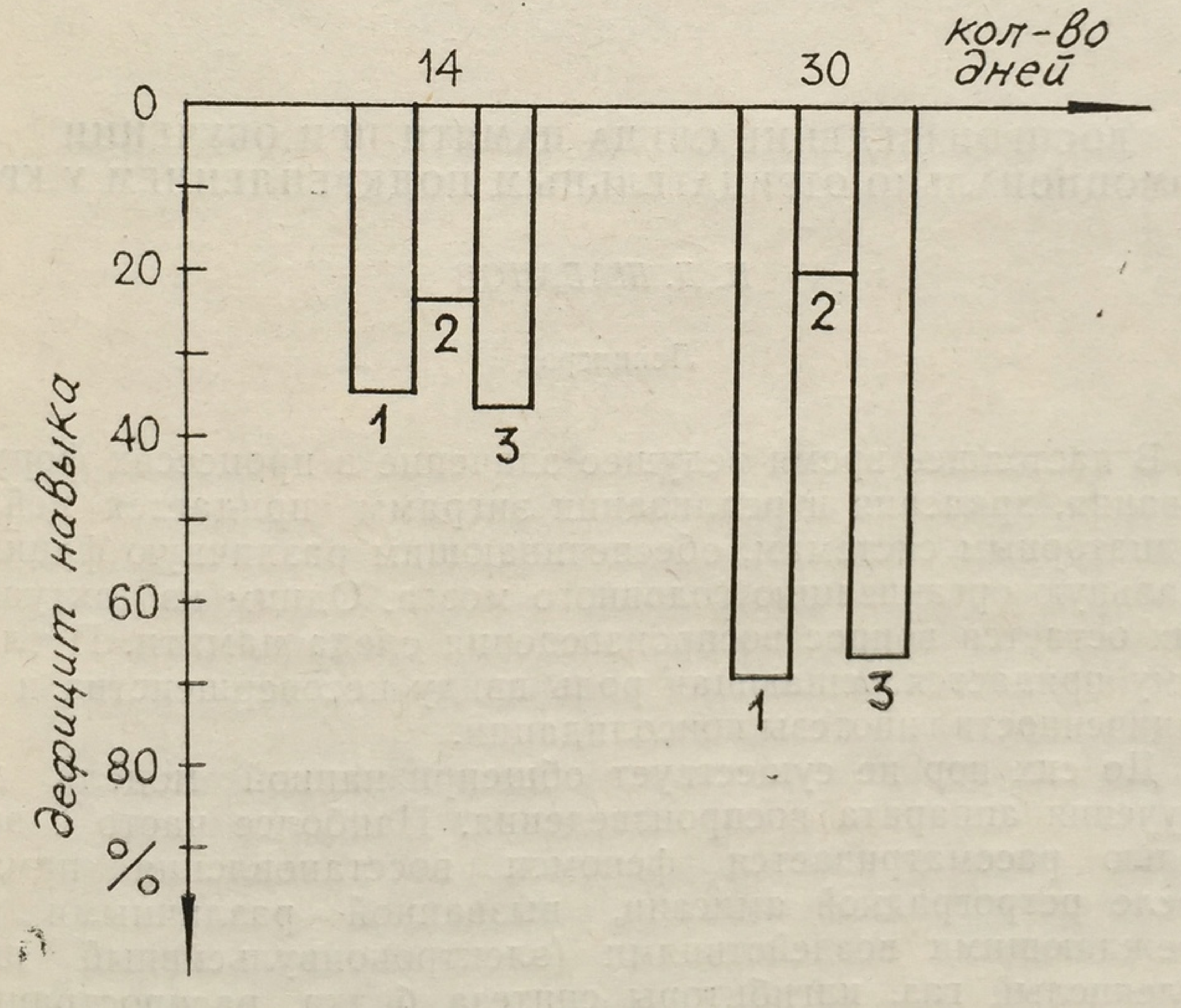


Рис. 3. Дефицит навыка у крыс при тестировании через две недели и через месяц после завершения обучения.
1 — контрольная группа животных. *2* — группа животных, которым вводили этимизол. *3* — группа животных, которым вводили ИЭМ-930.

сов Н. В. и соавт., 1978; Piotrovsky et. al., 1979] мы предположили, что существенную роль в биологическом действии этимизола играют алкильный радикал при N-1 и группа — С — NHR при С-4 атомах имидазольного кольца. У препарата ИЭМ-930 алкильный радикал сохранен, однако изменено положение функциональной группы — С — NHR, что и привело к изменению фармакологической активности данного препарата.

Выводы

1. Препарат ИЭМ-930 в дозе 3 мг/кг нарушает процесс выработки УРАИ.
2. Этимизол в дозе 3 мг/кг уменьшает дефицит навыка активного избегания у крыс при тестировании через 30 дней.
3. Этимизол, по-видимому, оказывает положительное влияние на процесс консолидации.

ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ СЛЕДА ПАМЯТИ ПРИ ОБУЧЕНИИ С ЭМОЦИОНАЛЬНО ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ПОДКРЕПЛЕНИЕМ У КРЫС

П. Д. ШАБАНОВ

Ленинград

В настоящее время ведущее значение в процессах формирования, хранения и реализации энграмм придается нейромедиаторным системам, обеспечивающим различную функциональную организацию головного мозга. Одним из актуальных остается вопрос воспроизведения следа памяти. Последнему придается решающая роль ввиду несовершенства и ограниченности гипотезы консолидации.

До сих пор не существует общепризнанной модели для изучения аппарата воспроизведения. Наиболее часто с этой целью рассматривается феномен восстановления памяти после ретроградной амнезии, вызванной различными повреждающими воздействиями (электроконвульсивный шок, углекислый газ, ингибиторы синтеза белка, распространяющаяся депрессия и др.) [Misanin et al., 1968; Quartermain et al., 1970; Davis et al., 1978; Frinder, Allweis, 1978]. Теоретическая полемика сосредоточена вокруг вопроса о генезе дефицита навыка: является ли он отражением нарушения кон-

солидации [McGaugh, 1966; Gold et al., 1973] или воспроизведения [Misanin et al, 1968; Springer, Miller, 1972; Р. Ю. Ильюченок, 1974]. Однако определенно сформулированные свойства консолидации [Lewis, 1969], возможность спонтанного [Zinkin, Miller, 1967; Miller, 1968] и вызванного напоминанием [Р. И. Кругликов, 1971, 1978; Springer, Miller, 1972] восстановления памяти, а также незначительные различия в градиенте амнезии при действии повреждающего агента в разные временные интервалы после обучения у крыс [Misanin et al., 1968] свидетельствуют в пользу гипотезы нарушения воспроизведения.

Задачей настоящего исследования явилось изучение значения различных нейромедиаторных систем в механизме действия нейротропных средств на процесс воспроизведения.

Методы исследования. Опыты выполнены на крысах-самцах Вистар массой 180—200 г. В качестве модели для изучения аппарата воспроизведения использовали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ). Выработку УРПИ на основе однократного электрокожного подкрепления по методике Bureš, Burešová [1963] осуществляли в установке, состоящей из большой освещенной и малой темной камер, соединенных круглым отверстием. Пол в малой камере был электрифицирован. Основными особенностями нашей модификации были следующие: 1) электроболевое раздражение (50 Гц, 2—3 с, 10 мс, пороговые значения тока) подавалось на пол темной камеры при открытом отверстии в освещенную камеру; 2) повторное тестирование проводили через 72 ч; 3) тестирование навыка проводили в группах крыс с амнезией УРПИ (30%) после электроконвульсивного шока (20 мА, 500 мс, корнеально) или без нее. Электрошок применяли через 2 ч после обучения УРПИ. Влияние фармакологических веществ на воспроизведение УРПИ исследовали в выделенных группах через 2—3 ч после предварительного тестотбора. Восстановление реакции у крыс с амнезией УРПИ (незахождение в темную камеру при помещении животного на 3 мин в освещенную часть установки) при действии фармакологического агента расценивалось как улучшение воспроизведения, а захождение в темную камеру крыс из группы животных с сохраненной УРПИ при помещении их в освещенную камеру квалифицировалось как ухудшение воспроизведения УРПИ.

Применяли «неспецифическое напоминание» путем помещения животных за один час до контрольного тестирования в обстановку, отличную от обучения (воздействие звонка 80 дБ, 15 с).

Выборка животных для каждого препарата составила не менее 30 крыс. Все инъекции производили внутрибрюшинно в объеме не более 1,0 мл за 1 ч до тестирования. Данные обрабатывали статистически с использованием критерия X^2.

Результаты исследования. Результаты исследования представлены в таблице. Видно, что у животных с амнезией способностью восстанавливать УРПИ обладали фармакологические агенты, различные по механизму действия: кофеин

(0,5 мг/кг), карбахолин, никотин, метамизил (0,5 мг/кг), ГАМК, фенамин, L-ДОФА, дисульфирам, 5-окситриптофан, дезерил, L-гистидин и неспецифическое напоминание. Напротив, у животных с сохраненной реакцией большинство вышеперечисленных соединений вызывало амнезию: большие дозы кофеина и метамизила, карбахолин, ареколин, спазмолитин, ИЭМ-506 (β-этилдифацил), L-ДОФА, изадрин, пропранолол, α-метилпаратирозин, апоморфин, галоперидол, пикротоксин, 5-окситриптофан, дезерил и тавегил.

Обсуждение результатов. Существуют многочисленные данные о роли холинореактивных биохимических систем в процессах формирования и кратковременного хранения энграмм [Трауготт Н. Н. и др., 1968; Ильюченок Р. Ю., 1972; Deutsch, 1971; Бородкин Ю. С., Крауз В. А., 1978; Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В., 1979]. Наши опыты показали, что эта система необходима и для реализации энграммы. Обращает внимание однотипность действия холинергических средств на воспроизведение УРПИ, то есть способность большинства из них уменьшать градиент амнезии или вызывать ее у животных с сохраненной реакцией (см. табл.). Эти результаты согласуются с концепцией Deutsch [1971], постулирующей оптимальную концентрацию ацетилхолина в процессах памяти. Способность малых доз метамизила улучшать воспроизведение данной реакции, по-видимому, обусловлена его неспецифическим действием (увеличение двигательной активности, повышение чувствительности к электрошоку, влияние на процессы мотивации и изменение эмоционального состояния) [Громова Е. А., 1976; Bignami, 1976]. Гипотезе Deutsch также не противоречат данные об амнезирующем действии большинства холинергических агентов у животных с сохраненной УРПИ.

В противоположность холинореактивным системам катехоламинам придается определяющая роль в обучении с положительным подкреплением [Izquierdo, Thadder, 1975; Архипов В. И., Азерашвили А. А., 1976; Haycock et al., 1977], а также в долговременном хранении энграммы. Применение веществ, модулирующих активность катехоламинергических рецепторов или меняющих обмен и содержание в мозге катехоламинов, позволяет сделать предположение, что катехоламинам принадлежит определенная роль и в процессах реализации энграммы. В условиях нашего эксперимента вещества, повышающие уровень катехоламинов в мозге, как правило, уменьшали градиент амнезии (фенамин, L-ДОФА, а также дисульфирам, увеличивающий содержание дофамина).

Таблица

Влияние фармакологических веществ на воспроизведение условной реакции пассивного избегания у крыс через 72 ч после обучения

Вещество	Доза, мг/кг	Градиент восстановления реакции у животных с амнезией УРПИ, %	Градиент амнезии у животных с сохраненной УРПИ, %
Физиологический раствор		20	0
Этимизол	1,5	50	0
Кофеин	0,5	60*	15*
	5,0	36,36	19,35*
Карбахолин	0,01	60*	19,05*
Ареколин	0,5	50	15*
Никотин	1,0	60*	3,85
Физостигмин	0,2	50	10
Спазмолитин	1,0	10	14,29*
Метамизил	0,5	60*	15*
	5,0	20	18,75*
ИЭМ-506	5,0	50	5
	30,0	20	20*
Фенамин	2,0	60*	5
L-ДОФА	150,0	80***	35***
Изадрин	2,5	40	20*
Феноксибензамин	10,0	40	10
Пропранолол	5,0	20	20*
α-метил-р-тирозин	60,0	50	20*
Дисульфирам	300,0	80***	10
Апоморфин	5,0	30	20*
Галоперидол	3,0	50	25***
5-окситриптофан	300,0	70**	25***
Дезерил	0,5	60*	20*
ГАМК	200,0	70**	0
Пикротоксин	0,5	50	25**
Гистидин	300,0	60*	10
Тавегил	5,0	30	15*
«Напоминание»		80***	10

Примечание. Все вещества вводили внутрибрюшинно за 1 ч до тестирования (L-ДОФА и α-метил-р-тирозин за 4 ч, гистидин за 3 ч). *$p<0{,}05$; **$p<0{,}01$; ***$p<0{,}001$.

Напротив, адреноблокаторы и вещества, снижающие уровень катехоламинов, способны нарушать воспроизведение УРПИ. В больших дозах L-ДОФА вызывал амнезию навыка.

Неожиданными представляются данные о влиянии 5-окситриптофана и дезерила на воспроизведение УРПИ. Если их способность вызывать амнезию укладывается в современные представления о тормозящей роли серотонина на память, то

сходное снижение градиента амнезии, вызванное этими веществами, не поддается какому-либо удовлетворительному объяснению.

Характер и степень участия ГАМК-ергической биохимической системы в процессах обучения и памяти до настоящего времени остаются недостаточно выясненными. В наших экспериментах ГАМК значительно улучшала воспроизведение УРПИ, а введение ее функционального антагониста пикротоксина вызывало амнезию. По-видимому, ГАМК тормозит какие-то неизвестные нам пока влияния, препятствующие процессу реализации энграммы.

Вызванное L-гистидином накопление гистамина в мозге уменьшало градиент амнезии УРПИ. Антагонист H_1-рецепторов гистамина тавегил нарушал воспроизведение реакции.

Таким образом, нашими экспериментами было показано, что все рассмотренные выше нейромедиаторные системы принимают определенное участие в процессе реализации энграммы. По-видимому, воспроизведение навыка не связано с активацией какой-либо одной из них, а обусловлено их взаимодействием.

ЭТИМИЗОЛ КАК СРЕДСТВО, ВЛИЯЮЩЕЕ НА МЫШЕЧНЫЙ ТОНУС ЧЕЛОВЕКА

А. Г. НАРЫШКИН

Ленинград

В настоящее время имеется богатый арсенал средств, влияющих на экстрапирамидную мышечную ригидность. Однако возможности фармакологического влияния на мышечную ригидность еще далеко не исчерпаны. Как указывалось ранее [Смирнов В. М., Бородкин Ю. С., 1979], этимизол обладает способностью вызывать дестабилизацию мышечного тонуса у больных паркинсонизмом, тем самым вызывая у них снижение мышечной ригидности. Целью данной работы является освещение некоторых аспектов этого влияния этимизола.

Методы исследования. Исследование проводилось в лаборатории нейропсихологии и стереотаксической неврологии под руководством В. М. Смирнова в отделе нейрофизиологии человека, возглавляемого Н. П. Бехтеровой, на базе неврологического отделения Ленинградской Объединенной больницы № 20. Исследовалась группа испытуемых, состоящая из

4 больных постэнцефалитическим паркинсонизмом и одного здорового испытуемого — добровольца.

Мышечный тонус изучался клиническим способом и методом динамической миотонометрии в симметричных точках двуглавых мышц плеча [Смирнов В. М., 1976]. Этот метод заключается в кратковременном, ритмичном и резком прикладывании поочередно к симметричным участкам двуглавых мышц правой и левой руки миотонометра. На это воздействие мышца отвечает сокращением той или иной силы, в зависимости от ее тонуса. Сила этого сокращения регистрировалась по шкале миотонометра, градуированной в условных единицах — миотонах. Мышечный тонус измерялся в течение 1—1,5 мин. Полученные данные обрабатывались графически.

В группу больных паркинсонизмом входило трое испытуемых, которым за 2—3 года до настоящего исследования был проведен лечебный лизис структур правого полушария. Одному больному в правое полушарие мозга были вживлены долговременные электроды, и он находился на этапе диагностических электростимуляций. Этимизол вводился всем испытуемым в дозе 30 мг внутримышечно.

Результаты и их обсуждение. Исходная миотонограмма здорового испытуемого была представлена более или менее упорядоченными колебаниями показателей миотонометрии. После введения этимизола амплитуда этих колебаний увеличивалась, а сами колебания становились более продолжительными и упорядоченными (рис. 1), увеличивался также разброс миотонограммы (W) — показатель, вычисляемый по формуле $W = \frac{L_s - L_i}{2}$ 1 [Смирнов В. М., Генкин А. А., Григорьева Н. Н., 1971], где L_s — верхний уровень миотонограммы (в миотонах), L_i — нижний уровень (в миотонах). В отличие от здорового испытуемого у больных паркинсонизмом с выраженной ригидностью мышечного тонуса миотонограмма представляла собой, как правило, прямую линию с незначительными и редкими колебаниями. После введения этимизола уже через 10—15 мин на миотонограмме появлялись высокоамплитудные, симметричные, многосекундные паттерны (рис. 2), резко увеличивался разброс миотонограммы. Этот эффект сопровождался значительным и повсеместным уменьшением ригидности.

Особого внимания заслуживает возникновение асимметрии мышечного тонуса после введения этимизола. Так, у всех четырех больных в миотонограмме появлялась асимметрия. На следующем рисунке (рис. 3) представлена миотонограмма одного из больных, которому 2 года назад был проведен лечебный электролизис структур правого полушария. Эта миотонограмма характеризуется мощной асимметрией, кото-

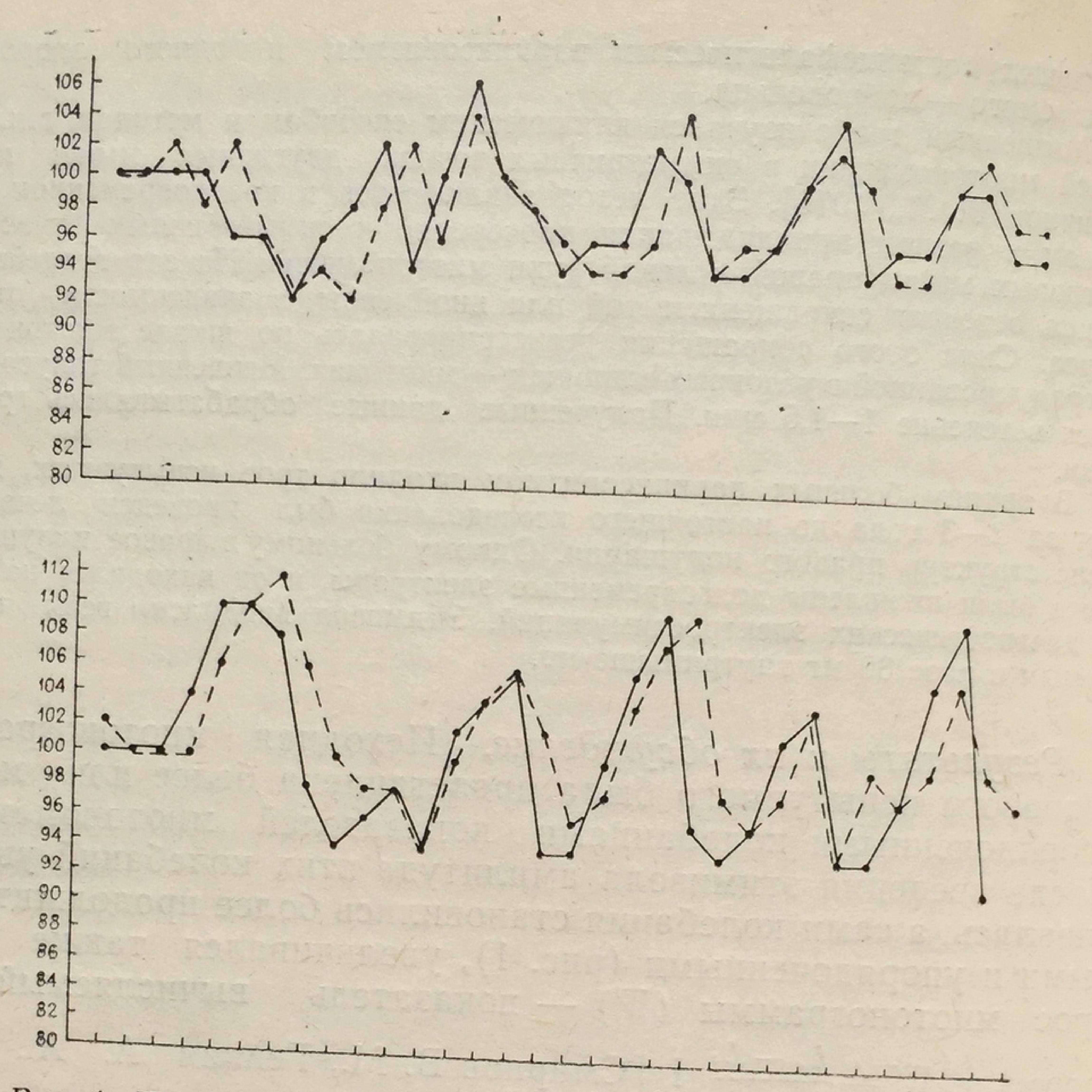


Рис. 1. Проба с этимизолом. Здоровый испытуемый. По горизонтальной оси — последовательность измерений мышечного тонуса. По вертикальной оси — мышечный тонус, измеренный в миотонах. Пунктирная линия — мышечный тонус на правой руке. Сплошная линия — мышечный тонус на левой руке.
Верхний график — исходная миотонограмма. Нижний график — миотонограмма через 15 мин после введения этимизола.

рая возникала после введения этимизола по прошествии периода начальной дестабилизации мышечного тонуса. Этот период характеризовался миотонограммой, близкой к нормальной (рис. 2). В дальнейшем, по мере появления асимметрии миотонограммы, увеличивался период колебаний мышечного тонуса, они как бы «растягивались» во времени. На рис. 3 видно, что имеется отчетливая диссоциация между средней величиной (S) мышечного тонуса правой и левой половины тела, причем на левой половине тела, контрлатеральной полушарию, в котором был проведен лечебный лизис, средняя величина мышечного тонуса значительно ниже. Асим-

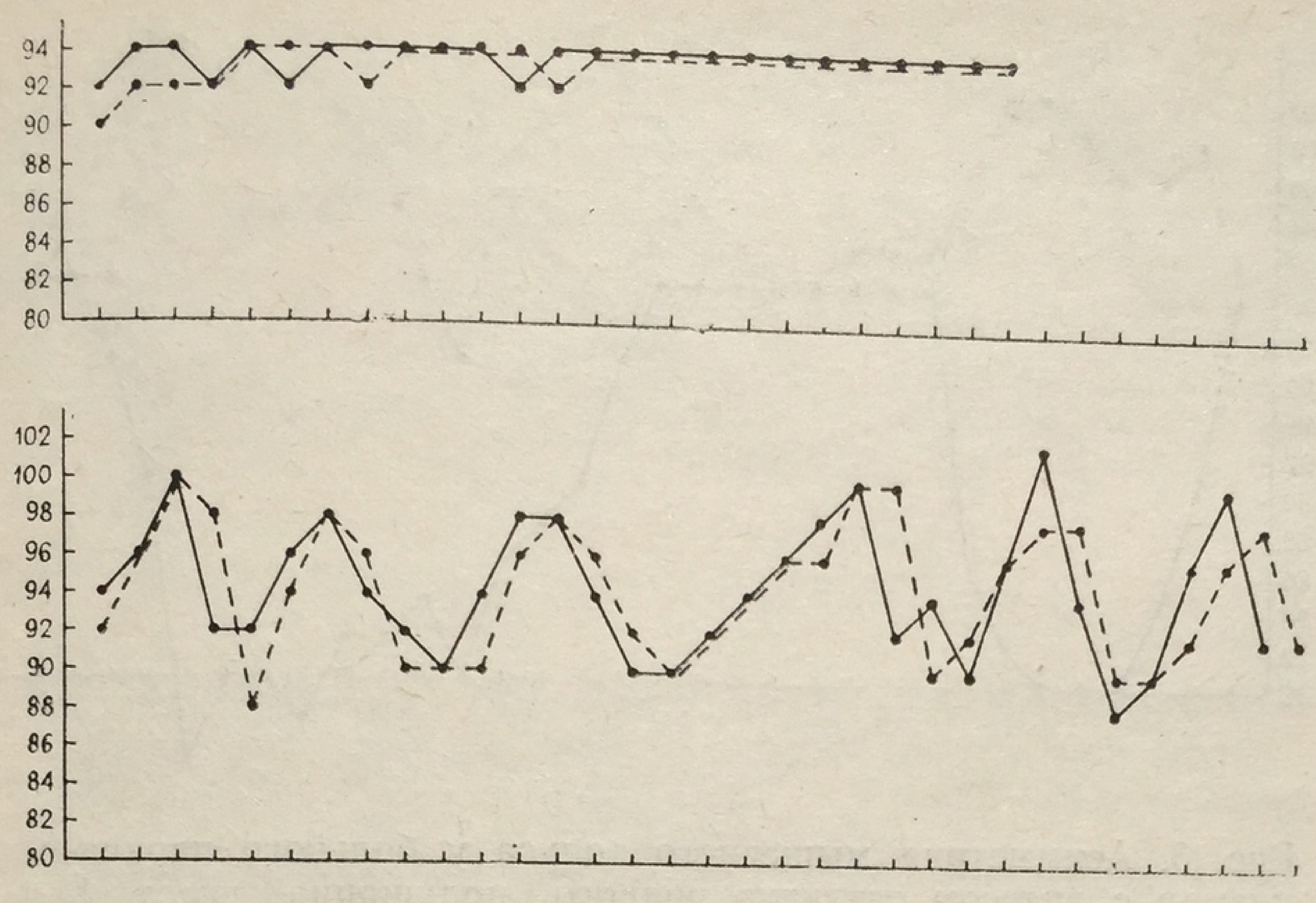


Рис. 2. Проба с этимизолом. Больной паркинсонизмом. По горизонтальной оси — последовательность измерений мышечного тонуса. По вертикальной оси — мышечный тонус, измеренный в миотонах. Пунктирная линия — мышечный тонус на правой руке. Сплошная линия — мышечный тонус на левой руке. Верхний график — исходная миотонограмма. Нижний график — миотонограмма через 15 мин после введения этимизола.

метрия проявлялась также и в показателях разброса миотонограммы для правой и левой руки. Примерно сходные миотонограммы были получены и у других больных с ранее проведенным электролизисом структур правого полушария. Все эти больные были правши с доминантным левым полушарием. Таким образом, в данном случае мы имели дело с заведомо известным повреждением структур правого полушария мозга у правшей с ведущим левым полушарием, иными словами, с ярко выраженной межполушарной асимметрией в регуляции мышечного тонуса, которая, однако, выявлялась лишь после введения этимизола. Эта асимметрия может быть охарактеризована, по крайней мере, двумя показателями: во-первых, средними величинами мышечного тонуса, во-вторых, величинами разброса миотонограммы для правой и левой руки. При этом первые показатели могут характеризовать активность регулирующих влияний правого и левого полушария на мышечный тонус контрлатеральной стороны. Характерно, что средняя величина мышечного тонуса на стороне, контрла-

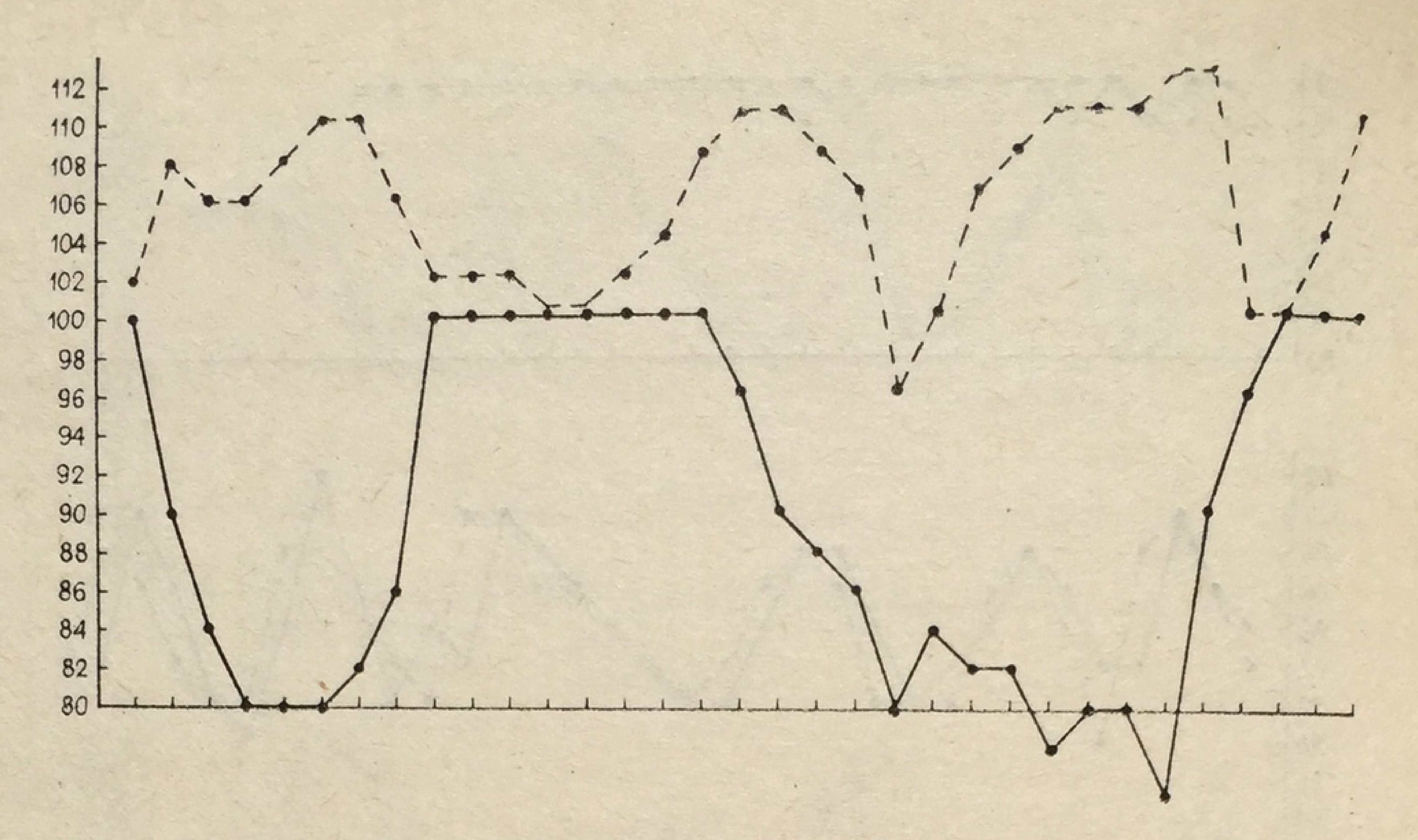


Рис. 3. Асимметрия мышечного тонуса у больного паркинсонизмом с лизисом структур правого полушария через 1 ч 20 мин после введения этимизола.

По вертикальной оси — мышечный тонус, измеренный в миотонах. По горизонтальной оси — последовательность измерений мышечного тонуса. Пунктирная линия — мышечный тонус на правой руке. Сплошная линия — мышечный тонус на левой руке.

теральной доминантному полушарию, будет выше, чем на противоположной стороне. Показатели разброса миотонограммы могут быть приняты в качестве показателей дестабилизирующего воздействия этимизола [Смирнов В. М., Бородкин Ю. С., 1979]. Закономерно, что у больных с ранее проведенным лизисом структур правого полушария показатели разброса миотонограммы были выше на контрлатеральной стороне, где, по-видимому, происходит суммация дестабилизирующих влияний ранее проведенного лечебного электролизиса с дестабилизирующими влияниями этимизола.

С противоположными по характеру межполушарными отношениями был больной-правша с вживленными в мозг долговременными электродами. Электроды были имплантированы в правое полушарие мозга. На фоне диагностических электростимуляций повышалась активность структур правого субдоминантного полушария, они приобретали временный перевес над структурами левого доминантного полушария. Эти межполушарные отношения нашли свое проявление на миотонограмме, зарегистрированной после введения этимизола

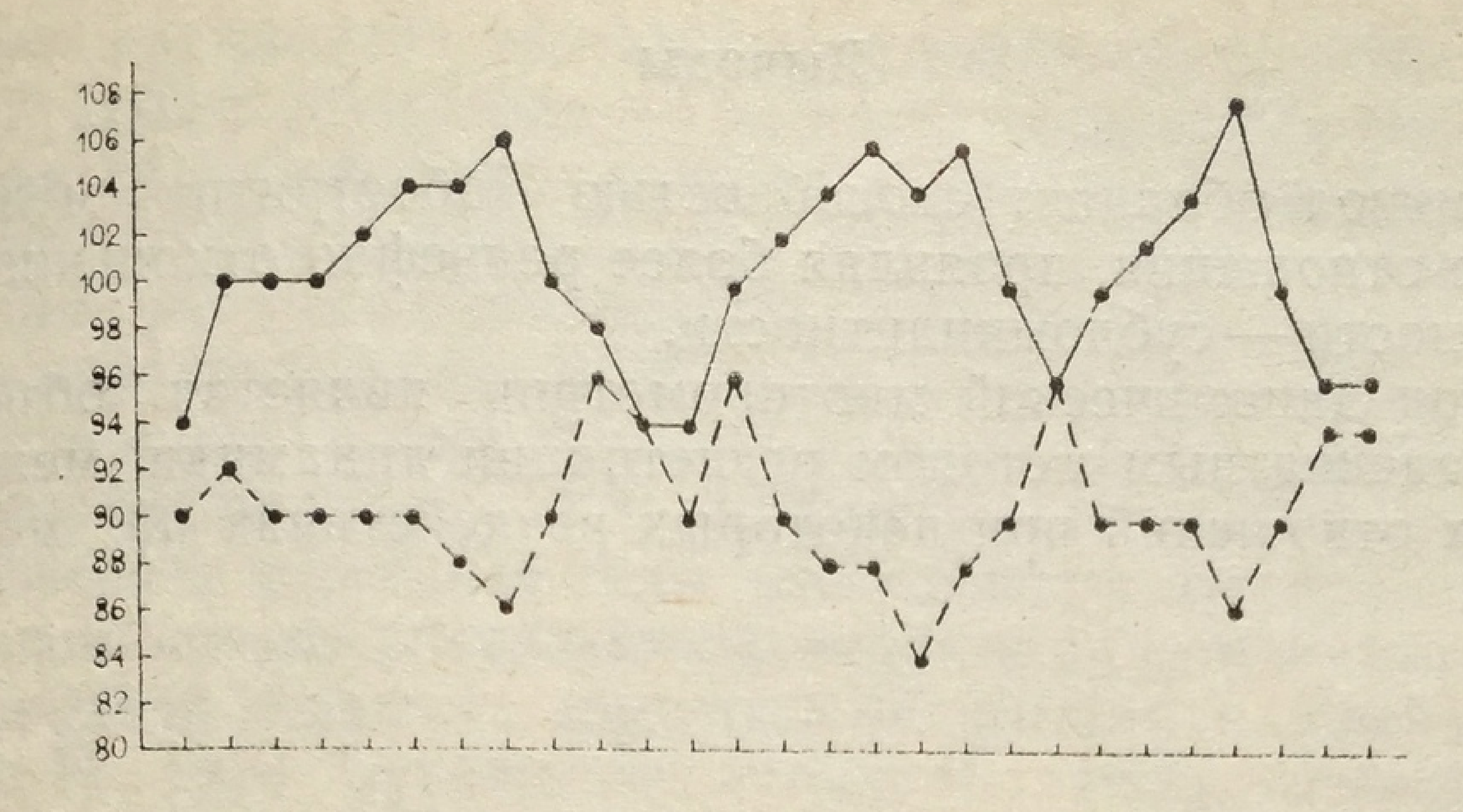


Рис. 4. Асимметрия мышечного тонуса у больного паркинсонизмом на этапе проведения диагностических стимуляций структур правого полушария через 1 ч 20 мин после введения этимизола.

По вертикальной оси — мышечный тонус, измеренный в миотонах. По горизонтальной оси — последовательность измерений мышечного тонуса. Пунктирная линия — мышечный тонус на правой руке. Сплошная линия — мышечный тонус на левой руке.

(рис. 4). Как видно из этого графика, средние показатели мышечного тонуса на правой руке значительно ниже, чем на левой. Также асимметрия мышечного тонуса возникала и у здорового испытуемого-правши после введения этимизола, причем зарегистрированная миотонограмма отражала характер межполушарных отношений. Так, средняя величина мышечного тонуса на правой руке была выше, чем на левой.

Таким образом, этимизол способен «обострять» межполушарные отношения, проявляя более рельефно асимметрию регулирующих влияний мозга на мышечный тонус человека. Наши данные согласуются с данными В. А. Илюхиной и др. [1976], которая отметила появление межполушарной асимметрии за счет регионарных различий амплитуды и характера сверхмедленной электрической активности мозга после введения этимизола у больных паркинсонизмом.

Следует отметить еще одну деталь, характеризующую асимметрию мышечного тонуса после введения этимизола — ее появление у половины больных наблюдалось через 10—20 мин, а у другой половины — на втором часу наблюдения. По-видимому, данный факт объясняется различным исходным функциональным состоянием мозга у первой и второй групп больных.

Выводы

Этимизол обладает способностью «обострять» межполушарные отношения, проявляя более рельефно отношения доминантности — субдоминантности.

Метод динамической миотонометрии является объективным и адекватным методом регистрации динамики межполушарных отношений при некоторых воздействиях на мозг человека.

ВЛИЯНИЕ ЭТИМИЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТАЗ В ТКАНИ МОЗГА МЫШЕЙ

С. И. БОГОСЛОВСКАЯ, В. В. ЛАКИН

Саратов, Москва

Широкий терапевтический спектр этимизола и выраженная эффективность препарата обусловливают в последние годы повышенный интерес к соединениям данного ряда. Синтезирован ряд новых производных, проводится фармакологический анализ их активности и изучение механизма действия. Большое внимание уделяется исследованию влияния антифеинов на обмен нейромедиаторов, в частности катехоламинов, в ткани головного мозга. Показано, что этимизол через 20 мин после внутрибрюшинного введения в дозе 25 мг/кг снижает уровень норадреналина в ткани мозга крыс с последующей его нормализацией через 3 ч [Морева Е. В., Бульон В. В., 1979]. Достоверно установлено снижение норадреналина и дофамина через 1 ч после введения этимизола в дозе 10 мг/кг [Сапронов Н. С., 1979] и истощение содержания норадреналина через 90 мин после введения этимизола в дозе 2,5 мг/кг [Лапина И. А., Морева Е. В., 1976]. Полагают, что механизм наблюдаемого снижения уровня катехоламинов в мозговой ткани заключается в стимуляции их выброса из мест депонирования и связанным с этим повышением их расходования. Установленное в опытах на нейронах моллюсков усиление синаптической активности связывают с облегчением высвобождения нейромедиатора под влиянием этимизола [Вислобоков А. И., Мнухина Р. С., 1975; Вислобоков А. И., Лосев Н. А., 1979].

Целью настоящего исследования являлось изучение механизма действия этимизола на процесс высвобождения и поглощения норадреналина, а также сравнительное изучение активности ряда его производных. В работе исследовали влияние этимизола и его производных на базальную и стимулированную норадреналином АТФазную активности. Определение специфики влияния нейротропных средств на стимулированную норадреналином (Na^{+} — K^{+}) АТФазную активность широко применяется в последние годы для изучения проявлений биологической активности различных веществ на уровне синаптической передачи нервного импульса [Godfraind T., Koch M. C., Verbeke N., 1973; Gernain M., Proulx P., 1965; Desaiah D., 1977].

Методы исследования. В экспериментах использовали интактных мышей-самцов линии СВА массой 18—22 г. Животных (по 6 в каждом эксперименте) забивали гильотиной, разрезали черепную коробку, кости свода черепа удаляли анатомическим глазным пинцетом. Быстро выделяли головной мозг и помещали в физиологический раствор рН 7,5 с температурой 0°С. Охлажденный мозг измельчали глазными ножницами в чашке Петри и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (35 фрикций). Гомогенизирование проводили в 9-кратном объеме холодной среды выделения следующего состава: 0,15 М NaCl, 0,01 М трис — HCl pH 7, 5. Концентрацию белка в гомогенате определяли по методу О. К. Loury et al. [1951]. Для определения активности АТФаз гомогенат разбавляли средой выделения до концентрации белка 2 мг/мл.

Определение активности ферментов проводили в средах следующего состава: 1) общей АТФазы — 150 мМ NaCl, 20 мМ трис-HCl pH 7,5, 2,5 мМ $MgCl_2$; 2) Mg^{+2}- зависимой АТФазы — 150 мМ NaCl, 20 мМ трис-HCl pH 7,8, 0,1 мМ оубаина, 2,5 мМ $MgCl_2$.

Пробы объемом 1,8 мл проинкубировали 5 мин при 37°С. Затем добавляли 0,2 мл соответствующего субстрата и инкубировали 15 мин при 37°С. Реакцию останавливали добавлением 0,5 мл холодного раствора ТХУ. Пробы выдерживали на льду 10 мин, фильтровали и в ТХУ-фильтрах определяли содержание неорганического фосфата методом В. П. Скулачева. Активность ферментов выражали в мкМРн/мг белка — 15 м. Активность (N^{+} — K^{+})-АТФазы рассчитывалась как разность общей и Mg^{+2}-АТФазным активностями [Лакин В. В., 1977].

Результаты обрабатывали статистически [Беленький М. Л., 1963].

Результаты исследования. Как показали исследования, этимизол и его производные практически не оказывают влияния на базальные (нестимулированные) активности АТФаз в ткани мозга. Для изучения влияния антифеинов на АТФазные активности на фоне стимуляции их l-норадреналином была подобрана оптимальная доза последнего. Из табл. 1 видно, что наибольший эффект стимуляции активностей АТФаз наблюдается при концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М норадреналина. При

этом любая АТФазная активность повышалась в среднем на 21%, Mg^{+2}-АТФазная активность — на 7,4% (N^{+} — K^{+})-АТФазная активность — 34,9%. Указанная концентрация норадреналина и использовалась в дальнейших экспериментах.

В результате исследований установлено (табл. 2, 3), что все вещества в концентрации 10^{-4} М и 10^{-5} М достоверно повышали активность общей АТФазы, в то же время практически не влияли на активность Mg^{+2}-АТФазы. Проведенный расчет влияния препаратов на активность стимулированной норадреналином (Na^{+} — K^{+})-АТФазы показал, что в концентрации 10^{-4} М норантифеин, антифеин, этимизол и пропилнорантифеин повышали активность ферментов на 22—24%, в то время как аллилнорантифеин, этефил и ИЭМ-930 эффекта не оказывали. В концентрации 10^{-5} М ИЭМ-930 и аллилнорантифеин были также не активны, а все остальные препараты повышали активность стимулированной (Na^{+} — K^{+})-АТФазы на 21—26%. Ни один из исследованных препаратов не оказывал статистически достоверного влияния на активность АТФаз при применении их в дозах 10^{-3} М и 10^{-6} М.

Обсуждение результатов. Проведенные исследования показали, что этимизол и некоторые его производные оказывают значительное стимулирующее влияние на норадреналин-

Таблица 1

Влияние l-норадреналина на активность АТФаз (M±m)

Конечная концентрация норадреналина в пробе	Общая АТФазная активность	Mg^{+2}- АТФазная активность	(Na^{+}—K^{+})-АТФазная активность
Контроль	2,14±0,04	1,08±0,03	1,06±0,05
Норадреналин 10^{-3} М	2,31±0,82	1,09±0,02*	1,22±0,03
Норадреналин 10^{-4} М	2,59±0,03	1,16±0,02*	1,43±0,03
Норадреналин 10^{-5} М	2,39±0,03	1,11±0,03*	1,29±0,04

Примечание. Значения, отмеченные*, не отличаются достоверно от контрольных. В остальных случаях отличия от контроля достоверны ($P<0,05$).

Таблица 2

Влияние препаратов (конц. 10^{-4} М) на стимулируемые норадреналином (конц. 10^{-4} М) АТФазные активности ($M \pm m$)

Вещества	Общая АТФазная активность	Mg^{+2}—АТФазная активность	($Na^{+}-K^{+}$)-АТФазная активность
Контроль	2,12±0,03	1,10±0,02	1,02±0,04
Норадреналин	2,58±0,03	1,22±0,04	1,36±0,05
Норадреналин + Норантифеин	2,84±0,02	1,24±0,02	1,6±0,03
Норадреналин + Антифеин	2,83±0,04	1,22±0,03	1,59±0,05
Норадреналин + Этимизол	2,82±0,03	1,24±0,03	1,58±0,04
Норадреналин + Пропилнорантифеин	2,83±0,03	1,23±0,03	1,60±0,04
Норадреналин + Аллилнорантифеин	2,68±0,04	1,26±0,02	1,42±0,05
Норадреналин + Этефил	2,77±0,03	1,27±0,02	1,50±0,04
Норадреналин + ИЭМ-930	2,76±0,05	1,25±0,02	1,51±0,04

Примечание. Значения, отмеченные *, достоверно не отличаются от значений норадреналина. Различия между остальными значениями для препаратов и значениями для норадреналина достоверны ($P < 0,05$). Достоверны также различия между значениями для норадреналина и контрольными ($P < 0,05$).

зависимую ($Na^{+}-K^{+}$)-АТФазную активность. Полученные результаты имеют существенное значение для понимания механизма действия данных препаратов, поскольку в настоящее время ($Na^{+}-K^{+}$)-АТФаза рассматривается как важный регулятор процессов возбуждения в нервной ткани [Болдырев А. А., Твердиев В. А., 1978]. При этом необходимо иметь

Таблица 3

Влияние препаратов (конц. 10^{-5} М) на стимулируемые норадреналином (конц. 10^{-4} М) АТФазные активности (М±m)

Вещества	Общая АТФазная активность	Mg^{+2}-АТФазная активность	(Na^{+}—K^{+})-АТФазная активность
Контроль	2,16±0,03	1,10±0,03	1,06±0,04
Норадреналин	2,61±0,02	1,21±0,03	1,41±0,04
Норадреналин + Норантифеин	2,87±0,03	1,24±0,03	1,63±0,04
Норадреналин + Антифеин	2,92±0,03	1,24±0,02	1,68±0,04
Норадреналин + Этимизол	2,86±0,03	1,23±0,02	1,63±0,04
Норадреналин + Пропилнорантифеин	2,85±0,06	1,23±0,03	1,62±0,06
Норадреналин + Аллилнорантифеин	2,75±0,02	1,24±0,02	1,51±0,03
Норадреналин + Этефил	2,98±0,04	1,26±0,02	1,64±0,04
Норадреналин + ИЭМ-930	2,69±0,03	1,24±0,04	1,45±0,05

Примечание. Значения, отмеченные *, достоверно не отличаются от значений норадреналина. Различия между остальными значениями для норадреналина достоверны ($P<0,05$). Достоверны также различия между значениями для норадреналина и контрольными ($P<0,05$).

в виду, что стимулированная норадреналином АТФаза локализуется как на пре-, так и на постсинаптических мембранах [Gernain M., Proulx P., 1965; H. K. Desaiah D., 1979; Schaefer A., Nagano K. et al., 1971]. Считают, что переносчик пресинаптических мембран участвует в регуляции нейротрансмиссии путем влияния на процессы обратного поглоще-

ния катехоламинов из синаптической щели, а (Na^+ — K^+)-АТФаза постсинаптических мембран ответственна за поддержание трансмембранного потенциала, и ее активность находится под одновременным контролем ацетилхолина и норадреналина [Desaiah D., Ho I. K., 1977; Gilbert I. S., Willic M. G., 1975; Logan I. S. et al., 1976.].

В то время как норадреналин оказывает активирующее влияние на (Na^+ — K^+)-АТФазу, ацетилхолин ингибирует (Na^+ — K^+)-АТФазу, и величина ингибирования коррелирует с плотностью мускариновых рецепторов. Поскольку эффекты ацетилхолина связаны с ц-ГМФ, а норадреналина — с ц-АМФ, было исследовано влияние этих нуклеотидов на активность (Na^+ — K^+)-АТФазы. Оказалось, что ц-ГМФ ингибирует, а ц-АМФ может активировать (Na^+ — K^+)-АТФазу [Болдырев А. А., Твердиев В. А., 1978]. При этом действие ацетилхолина на никотиновые рецепторы обеспечивает образование быстрого компонента возбуждающего потенциала (ВПСП), а его действие на М-холинорецептор через ц-ГМФ — медленный компонент ВПСП. В то же время действие норадреналина на β-адренорецепторы обеспечивает (при посредничестве ц-АМФ) образование тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП). Взаимодействие ацетилхолина и норадреналина, таким образом, обеспечивает сложную форму потенциала, а также регулирует вклад каждого компонента в его образование.

Конкретно о преимущественной точке приложения активности антифеинов — на пре- или постсинаптические мембраны — говорить трудно, так же как и о механизме их влияния на активность стимулированной норадреналином (Na^+ — K^+)-АТФазы. Возможно, наблюдаемое действие связано с прямым влиянием соединений на конформацию фермента, однако не исключается опосредованный механизм через ц-АМФ, поскольку согласно литературным данным [Заводская И. С., Мигас З. А., Бульон В. В., 1975] этимизол способен активировать аденилатциклазу клеток головного мозга.

Анализ взаимосвязи структурных особенностей препаратов изучаемого ряда с их влиянием на активность стимулированной (Na^+ — K^+)-АТФазы говорит о том, что для проявления их биологического действия необходимо наличие метильных радикалов в амидной части молекул (норантифеин или метильного или этильного в первом положении имидазольного кольца). Присоединение аллильного радикала препятствует проявлению активности вещества. Присоединение

этильных радикалов в амидной части снижает, а замыкание в цикл приводит к полной утрате изучаемой активности, что согласуется с полученными нами ранее результатами при использовании физиологических тестов [Лакин В. В. и соавт., 1981].

Делая общее заключение, следует еще раз подчеркнуть, что этимизол и его производные представляют собой группу высокоактивных соединений, регулирующих химическую медиацию нервных импульсов, эффект которых существенно зависит от их структуры.

Поиск новых соединений на основе изучения структурных особенностей данной группы может способствовать созданию препаратов с заданным спектром нейро- и психотропного действия и, таким образом, возможности более тонкого подхода к лечению различных заболеваний.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЕПТИКОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

Л. А. БОБРОВА

Саратов

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка действия бемегрида, кофеина и этимизола на биохимические процессы организма в условиях острой алкогольной интоксикации легкой степени. Очевидно, что степень интоксикации, в частности этанолом, существенно влияет на реактивность организма к действию различных лекарственных веществ. Указанное определяет эффективность проводимой лекарственной терапии. Следовательно, для рационального проведения последней чрезвычайно важны сведения об особенностях метаболических эффектов, возникающих в организме при введении лекарственных препаратов, используемых в комплексе средств неотложной терапии при интоксикации этанолом.

Методы исследования. Опыты проведены на кроликах-самцах массой 2—2,5 кг. Этиловый спирт вводили натощак в желудок (2 мл/кг) через зонд в виде 50% раствора. Кофеин (10 мг/кг), бемегрид (5 мг/кг) и этимизол (10 мг/кг) инъецировали в вену через 1 и 2 ч после введения этанола.

В динамике (через 15 мин, 60 мин; 2, 4 и 6 ч) изучали содержание в крови серотонина (S) [Кулинский В. Н., Костюковсая Л. С., 1969]. Остальные показатели и их методы исследования описаны ранее [Бендер К. И., Боброва Л. А., Купчиков В. В., 1980]. Результаты опытов обработаны статистически [Беленький М. Л., 1963].

Результаты исследований. В первой серии опытов изучено влияние этанола в дозе 1 г/кг на метаболические процессы. Установлено, что спирт в крови обнаруживался уже через 15 мин после введения его в желудок и достигал максимального уровня между 1 и 2 ч, а затем содержание этанола постепенно снижалось.

Активность АДГ падала до 79,4% (через 60 мин после введения этанола). На высоте же алкогольной интоксикации (через 1,5 ч после введения алкоголя) активность фермента возрастала до конца опыта. При этом наблюдались изменения и в КЩС крови. Так, pH крови снижалась уже через 15 мин с момента введения этанола, уменьшалось количество бикарбонатов, почти в 2 раза возрастал дефицит оснований. Напряжение углекислоты в крови резко падало уже через 15 мин от момента введения этанола и оставалось сниженным до конца опыта. Напряжение кислорода не претерпевало существенных изменений. Количество глюкозы, ПВК и особенно МК возрастало. Эксцесс-лактата приобретал положительное значение.

На фоне этанола отмечались сдвиги в обмене моноаминов. Так, через 15 мин после введения этанола уровень НА и особенно А возрастал до 110, 131% соответственно, а на высоте алкогольной интоксикации снижался до 32,6 и 48,8% от исходного уровня. Однако к концу периода наблюдения содержание НА и А в крови животных восстанавливалось до фоновых значений.

Концентрация серотонина в условиях алкогольной интоксикации постепенно увеличивалась и достигала максимальных величин (180,9%) к 4-му часу опыта.

Таким образом, острая алкогольная интоксикация легкой степени вызывает субкомпенсированный метаболический ацидоз, при этом утилизация углеводов происходит по анаэробному пути. Наблюдаются значительные сдвиги в метаболизме моноаминов.

Кофеин, введенный на высоте алкогольной интоксикации, постепенно повышал pO_2 и значительно снижал pCO_2 в крови по сравнению с интактными животными. В этих условиях количество стандартных буферных оснований достигало зна-

чений, характерных для интактных животных. Возникала тенденция к уменьшению дефицита щелочей (ВЕ) (на 13% по сравнению с алкогольной интоксикацией), pH крови возрастала до 7,366, а к концу наблюдения до 7,386. Под влиянием кофеина повышалась концентрация глюкозы в крови. Количество А и НА в крови возрастало, а содержание S существенно не изменялось. Активность АДГ под влиянием кофеина значительно снижалась. Содержание этанола в крови возрастало (до 146%).

Таким образом, кофеин устраняет явления субкомпенсированного ацидоза, вызванного этанолом, за счет мобилизации респираторных механизмов его компенсации. При этом возрастает гипергликемия, особенно в первые 30 мин его действия. Утилизация углеводов под влиянием кофеина осуществляется вначале по анаэробному пути, с последующей ориентацией процесса по аэробному пути. Элиминация этанола при этом не ускоряется.

Другой аналептик — бемегрид — на высоте алкогольной интоксикации лишь кратковременно повышал pO_2 и pCO_2 в крови. Затем pCO_2 снижалось и к концу опыта достигало 75% от уровня интактных животных. Увеличение легочной вентиляции сопровождалось постепенным восстановлением щелочных резервов, на что указывает снижение дефицита щелочей. Под влиянием бемегрида возникала гипергликемия, которая сопровождалась повышением МК в крови. Эксцесс-лактата снижался. Содержание А и НА и особенно S значительно повышалось. Уменьшалось количество алкоголя в крови, возрастала активность АДГ (сравнительно с действием этанола).

Таким образом, бемегрид, введенный на высоте действия этанола, устраняет субкомпенсированный ацидоз и способствует развитию газового алкалоза. Окисление глюкозы осуществляется по аэробному пути. Содержание моноаминов в крови возрастает. Элиминация этанола не изменяется.

Этимизол на фоне действия этанола повышал pO_2, особенно вначале, и значительно снижал pCO_2 в крови. Несмотря на увеличение легочной вентиляции, под влиянием этимизола существенно уменьшалось количество бикарбонатов, возрастал дефицит оснований, pH крови увеличивался только в первые 60 мин после введения этимизола, а затем, начиная с двух часов наблюдения, снижался до 7,34—7,31.

Значительная гипергликемия, вызванная этимизолом, в этих условиях сопровождалась повышением количеств ПВК и снижением МК. Эксцесс-лактата приобретал отрицательное

значение. Количество алкоголя и активность АДГ в крови постепенно снижались.

Сниженные при алкогольной интоксикации уровни А и НА в крови под влиянием этимизола возрастали до уровня интактных животных. Количество серотонина в крови при этом колебалось в пределах варианта интактных животных. Таким образом, этимизол, введенный на высоте алкогольной интоксикации, в течение часа устраняет субкомпенсированный ацидоз в основном за счет мобилизации респираторных механизмов. Однако при этом не приходит полного восстановления кислотно-щелочного состояния. Под влиянием этимизола возникает гипергликемия, повышается количество ПВК и резко падает содержание МК. Количество А, НА и S под влиянием этимизола возрастает до уровня фоновых значений. Наблюдается некоторое ускорение элиминации этанола.

Обсуждение результатов. Исследованиями установлено, что острая алкогольная интоксикация легкой степени характеризуется возникновением субкомпенсированного метаболического ацидоза, который сохраняется в течение всего периода наблюдения. При этом реакция сопряжения окисления этанола и восстановления ПВК в МК идет в сторону активирования восстановительных процессов, о чем свидетельствует увеличение продукции МК и величины эксцесс-лактата. Повышение уровня А и НА в крови в первые 15 мин после введения этанола, вероятно, связано с либераторным действием этанола в отношении моноаминов [Сытинский И. А., 1980; Лапин И. П. и соавт., 1970; Езриелев Г. И., 1975].

Последующее снижение содержания катехоламинов в крови, вероятно, связано с их быстрым гидролизом под влиянием тканевой МАО. Затем по мере повышения концентрации метаболитов развивается угнетение этанолом (ацетальдегидом) тканевой МАО [Towne I. S., 1964], что приводит к повышению содержания катехоламинов в крови. Существующая в организме конкурентная сопряженность метаболизма алкоголя и серотонина за кофакторы (НАД и НАД·H_2) и ферменты алкогольдегидрогеназу (АДГ) и альдегиддегидрогеназу (АдДГ) [Хауликэ А., 1978] объясняет значительное возрастание количества серотонина в крови на 5 и 6-м часу алкогольной интоксикации при одновременном уменьшении количества алкоголя в крови. Аналептики существенно изменяют как метаболизм самого этанола, так и возникающие под его влиянием сдвиги в биохимических процессах организма.

Так, кофеин, введенный на высоте алкогольной интоксика-

ции, устраняет явление метаболического субкомпенсированного ацидоза. Компенсация осуществляется за счет мобилизации респираторных механизмов. Это сопровождается нормализацией кислотно-щелочного состояния в крови животных, развитием гипергликемии. Последнее возникает, вероятно, за счет угнетения фосфодиэстеразы и активирования гликогенолиза. Вначале кофеин в условиях алкогольной интоксикации направляет процесс сопряжения окисления спирта и восстановления ПВК в МК, что приводит к накоплению количества МК в крови. Затем происходит активация аэробиоза. Однако кофеин в этих условиях не только не ускоряет элиминации этанола, а даже способствует увеличению количества его в крови. Содержание серотонина в крови при этом снижается. Указанное происходит, вероятно, за счет сдвига конкурентного сопряжения метаболизма этанола и серотонина в сторону восстановления серотонина. Это приводит к накоплению спиртовых дериватов. Количество катехоламинов в крови под влиянием кофеина постепенно восстанавливается до уровня, характерного для интактных животных.

Другой аналептик — бемегрид — уже через 15 мин после введения устраняет субкомпенсированный ацидоз, а через 3 и 4 ч после введения приводит к развитию газового алкалоза. Последнее определяется значительным увеличением легочной вентиляции. Буферная система крови нормализуется. Гипергликемия, вызванная бемегридом, сопровождается резким возрастанием количества ПВК и снижением содержания МК, эксцесс-лактата существенно снижается.

Активация гликогенолиза сопровождается повышением уровня катехоламинов и серотонина. Однако ускорения элиминации этанола не происходит, активность АДГ снижается. Можно допустить, что бемегрид в условиях алкогольной интоксикации сдвигает процессы конкурентного сопряжения метаболизма этанола, углеводов, моноаминов в сторону усиления гликогенолиза. В этот период происходит восстановление уровня моноаминов.

Этимизол, введенный на высоте алкогольной интоксикации, вначале устраняет метаболический субкомпенсированный ацидоз за счет мобилизации респираторных механизмов. Однако щелочные резервы крови при этом не восполняются. Затем через 2 ч он способствует возникновению метаболического субкомпенсированного ацидоза.

Под влиянием этимизола развивается гипергликемия, количество ПВК и МК в крови снижается. Утилизация углево-

дов направляется по аэробному пути. Наблюдается снижение уровня серотонина, НА и особенно А в крови. В этих условиях несколько ускоряется элиминация этанола. Вероятно, снижение рН до уровня субкомпенсированного метаболического ацидоза через 2 ч после введения этимизола и можно объяснить накоплением кислых продуктов метаболизма этанола и моноаминов.

Выводы

1. При острой алкогольной интоксикации (1 г/кг) развивается метаболический субкомпенсированный ацидоз. Уменьшается количество адреналина и норадреналина в крови, особенно через 1 ч после введения. Количество серотонина существенно не изменяется. Утилизация углеводов направляется по анаэробному пути.

2. Кофеин, введенный на высоте алкогольной интоксикации, устраняет метаболический субкомпенсированный ацидоз за счет мобилизации респираторных механизмов. Количество А и особенно НА в крови снижается, содержание серотонина существенно не изменяется, утилизация углеводов направляется по аэробному пути. Кофеин не ускоряет элиминации этанола.

3. Бемегрид, введенный на высоте алкогольной интоксикации, устраняет метаболический субкомпенсированный ацидоз и способствует развитию газового алкалоза. Количество А, НА и серотонина в крови возрастает. Утилизация углеводов направляется по аэробному пути. Бемегрид в этих условиях не ускоряет элиминации этанола.

4. Этимизол, введенный на высоте алкогольной интоксикации, лишь кратковременно, в течение часа, устраняет метаболический субкомпенсированный ацидоз. Количество А, НА и серотонина в крови снижается. Утилизация углеводов направляется по аэробному пути. Этимизол в этих условиях не ускоряет элиминации этанола.

ВЛИЯНИЕ КОФЕИНА НА ГИСТОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БЕЛЫХ КРЫС

С. Г. КУЗНЕЦОВА

Саратов

Известно, что кофеин как ингибитор фосфодиэстеразы [Морева Е. В., Бульон В. В., 1975] может повышать содержание сахара в крови. В то же время гипергликемическое действие кофеина не всегда обнаруживается [Богословская С. И., 1969], а при совместном действии с инсулином он значительно усиливает эффект гормона [Богословская С. И., 1963].

Ранее нами было установлено, что кофеин оказывает влияние на островковый аппарат поджелудочной железы белых крыс. Под влиянием кофеина изменяется размер островков Лангерганса, число α- и β-клеток и содержание инсулиноподобного вещества в цитоплазме β-клеток [Бендер К. И., Кузнецова С. Г., 1982]. Согласно нашим наблюдениям кофеин изменяет гистофункциональную активность щитовидной железы, способствуя выведению коллоида [Кузнецова С. Г., Красильникова Н. А., 1975].

В связи с изложенным представляет интерес дальнейшее изучение участия эндокринных желез, гормоны которых влияют на обмен углеводов, в осуществлении действия кофеина на углеводный обмен.

Целью настоящего исследования является изучение морфофункциональных изменений в корковом и мозговом веществе надпочечников, возникающих под влиянием различных доз кофеина, и сопоставление этих изменений со сдвигами в углеводном обмене.

Методы исследования. Опыты проведены на беспородных белых крысах (63), самцах, массой от 160 до 240 г, содержащихся в условиях вивария. Кофеин-бензоат натрия подопытным крысам вводили под кожу, контрольным животным в таком же объеме под кожу вводили изотонический раствор хлорида натрия. Животных забивали гильотиной через 50 мин после введения препарата.

Гистофункциональную активность надпочечников определяли при введении крысам кофеина в дозах 25 мг/кг и 250 мг/кг. Надпочечники извлекали тотчас после гильотинирования животных и фиксировали в жидкости Бекера и бихромат-хроматном буфере. Кусочки органов разрезали на замораживающем микротоме, а также заливали в парафин. Срезы толщиной 5—7 микронов окрашивали общепринятыми гистологическими методами, а также гистохимически для выявления липидов и холестеринэстеров смесью судана III—IV [Пирс Э., 1962], кетостероидов реактивом Шиффа [Кисели Д., 1962], адреналина и норадреналина по Хиларп и Хекфельд [Кисели Д., 1962].

Интенсивность гистохимической реакции оценивали по четырехбалльной системе. Интенсивную реакцию условно обозначали четырьмя баллами, умеренную реакцию — тремя баллами, слабую реакцию — двумя баллами, очень слабую — одним баллом.

Биохимические показатели определяли в смешанной крови при введении кофеина в дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг и 250 мг/кг и 500 мг/кг. Глюкозу определяли методом Hultman [1959] в модификации Huvarinen, Nikkila [1962]; пировиноградную кислоту — методом Friedemann, Haugen [1941]; молочную кислоту определяли методом Barker, Summerson [1943]; вычисляли величину эксцесс-лактата по формуле, предложенной Huckabee [1958], и окислительно-восстановительный потенциал системы молочная кислота/пировиноградная кислота — по формуле Nernst [1970]. Биохимические сдвиги, возникающие под влиянием кофеина, подвергали статистической обработке [Е. В. Монцевичуте-Эрингене, 1964].

Результаты и их обсуждение. Результаты гистологического исследования показали, что кофеин в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг не изменяет структуры надпочечников подопытных крыс.

При окраске смесью судана III—IV цитоплазма клеток клубочковой зоны по содержанию суданофильных зерен существенно не отличается от таковой у интактных животных. У большинства крыс, получавших кофеин в дозах 25 мг/кг и 250 мг/кг, отмечалось умеренное или большое содержание красно-оранжевых суданофильных зерен, у меньшей части животных суданофильной зернистости было мало. Содержание липидов в наружном, среднем и внутреннем слоях пучковой зоны также существенно не отличалось от такового у интактных животных. Наблюдалась неравномерность окраски цитоплазмы клеток в различных участках зоны.

Содержание кетостероидов и их распределение в клетках клубочковой зоны коры надпочечников при введении кофеина в дозе 25 мг/кг было таким же, как и у интактных животных. В клетках пучковой зоны (наружные и внутренние слои) отмечалось снижение интенсивности окраски на кетостероиды.

Под влиянием кофеина в дозе 250 мг/кг в клетках клубочковой зоны, а также в наружных и средних слоях пучковой зоны отмечалось четко выраженное увеличение содержания кетостероидов.

Содержание катехоламинов в мозговом веществе надпочечников существенно не изменялось при дозе кофеина 25 мг/кг и несколько возрастало при дозе кофеина 250 мг/кг.

Таким образом, под влиянием кофеина, вводимого крысам в дозе 25 мг/кг, снижалось содержание кетостероидов в клетках пучковой зоны (наружные и внутренние слои) коры надпочечников. С увеличением дозы кофеина до 250 мг/кг замет-

Таблица 1

Влияние кофеина в дозах 25 мг/кг и 250 мг/кг на содержание липидов, кетостероидов и катехоламинов в надпочечниках белых крыс (средние данные в условных единицах)

	Мозговое вещество	Корковое вещество							
		клубочковая зона	пучковая зона			клубочковая зона	пучковая зона		
			наружн. слои	средн. слои	внутр. слои		наружн. слои	средн. слои	внутр. слои
	катехоламины	Липиды				Кетостероиды			
Изотонический р-р NaCl n=5	3,2	2,6	1,3	2,4	0,8	2,6	1,0	2,0	1,0
Кофеин-бензоат натрия 25 мг/кг n=5	3,0	2,4	1,0	2,4	0,6	2,6	0,5	1,8	0,3
Кофеин-бензоат натрия 250 мг/кг n=5	3,8	2,8	1,4	2,6	0,8	3,4	1,6	3,2	1,2

но возрастало содержание кетостероидов в клетках клубочковой зоны и клетках наружных и средних слоев пучковой зоны (табл. 1).

Наряду с изменениями гистофункционального состояния надпочечников кофеин в дозах 10 — 500 мг/кг вызывал увеличение содержания глюкозы в крови (на 19—43%), которое достигало статистически достоверных различий при дозах 10 мг/кг и 500 мг/кг. Содержание пировиноградной и молочной кислот при этом оставалось на уровне контрольных цифр (табл. 2).

Таблица 2

Влияние кофеина на содержание глюкозы и на показатели гликолиза в крови у белых крыс (M±m)

	Интактные	Кофеин-бензоат натрия			
	n=11	10 мг/кг n=9	25 мг/кг n=9	250 мг/кг n=8	500 мг/кг n=11
Глюкоза, ммоль/л p	4,47±0,39	5,6±0,25 <0,05	5,33±0,6 =0,25	6,17±0,83 >0,1	6,43±0,48 <0,05
Пировиноградная кислота, ммоль/л p	n=10 0,043±0,014	n=8 0,030±0,009 >0,5	n=10 0,033±0,012 >0,5	n=8 0,042±0,015 <0,5	n=7 0,016+0,003 <0,05
Молочная кислота, ммоль/л p	n=10 1,235±0,233	n=7 1,188±0,257 >0,5	n=10 1,407±0,256 >0,5	n=10 1,07±0,201 >0,5	n=7 1,153±0,323 >0,5
Эксцесс-лактат		+0,326	+0,431	—0,145	+0,689
Редокс-потенциал в системе молочная кислота/пировиноградная кислота, мВ	—248,79	—253,09	—254,01	—247,07	—260,95

Наблюдаемое при введении кофеина в дозе 25 мг/кг снижение содержания кетостероидов в клетках пучковой зоны свидетельствует об усилении поступления гормона в циркуляцию. При введении кофеина в дозе 250 мг/кг отмечается депонирование гормона клетками пучковой зоны коры надпочечников и снижение его поступления в циркуляцию.

Сопоставление данных гистохимических и биохимических исследований позволяет заключить, что повышение уровня гликемии под влиянием кофеина, вводимого в дозе 25 мг/кг, связано с увеличением поступления гормонов пучковой зоны коры надпочечников в циркуляцию и усилением процессов глюконеогенеза. С увеличением дозы кофеина до 250 мг/кг повышение уровня гликемии является следствием изменения гормонообразования в поджелудочной железе. Ранее нами было установлено, что кофеин в дозе 250 мг/кг значительно увеличивает размер островков Лангерганса и количество α-клеток в них [Бендер К. И., Кузнецова С. Г., 1982]. Повышение уровня гликемии в этом случае, по-видимому, является результатом действия глюкагона, выделяемого увеличенным количеством α-клеток и усилением процессов гликогенолиза.

Гипергликемическая реакция, возникающая на введение кофеина, ограничена в интенсивности. Это обусловлено способностью кофеина в дозе 25 мг/кг стимулировать образование β-клеток в островках Лангерганса [Бендер К. И., Кузнецова С. Г., 1982]. Ограниченность гипергликемии при действии кофеина в дозе 250 мг/кг связана с тем, что глюкагон наряду с гипергликемическим действием усиливает инсулинообразовательную функцию β-клеток [Геллер Л. И., 1976; Федоров Н. А., 1979], вследствие чего интенсивность гипергликемической реакции на кофеин, осуществляемой через глюкагон, лимитируется противоположным действием инсулина. Кроме того, кофеин в этой дозе способствует депонированию кетостероидов корковым веществом надпочечников, в связи с чем уменьшается интенсивность процессов глюконеогенеза.

Выводы

1. Кофеин в дозе 25 мг/кг уменьшает содержание кетостероидов и липидов в клетках пучковой зоны коры надпочечников; в дозе 250 мг/кг увеличивает количество кетостероидов в клетках пучковой и клубочковой зон.

2. Кофеин в дозах 10 мг/кг и 500 мг/кг вызывает умеренное повышение содержания сахара в крови крыс.

III. ФАРМАКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ СИНАПТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ФОСФАБЕНЗИДА

И. В. ЗАИКОННИКОВА, Г. Ф. РЖЕВСКАЯ, М. М. КОЗЛОВСКАЯ

Казань

Фосфабензид — гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты — оказывает выраженное транквилизирующее действие и имеет свой индивидуальный спектр психо- и вегетотропного действия, отличающий его от известных транквилизаторов.

Препарат улучшает способность к реализации поведения избегания неприятной ситуации. Даже в больших дозах фосфабензид не нарушает адекватности реагирования на стандартные тест-стимулы и адекватности поведения животных.

В отличие от диазепама, фосфабензид, устраняя страх и тревогу, не активирует проявлений ярости и других показателей эмоционально-поведенческой активности животных, т. е. препарат не меняет типа эмоционального поведения животных.

Усилением проявления положительных эмоций, присущим диазепаму, фосфабензид не обладает.

На фоне фосфабензида возрастают точность и результативность выполнения заданной деятельности в условиях конфликтно-конкурентного взаимодействия двух животных за обладание пищей.

Фосфабензид оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Очень незначительно снижая общий уровень системного артериального давления, препарат вызывает отчетливое антигипертензивное действие в условиях острого эмоционального напряжения.

Депримирующее действие фосфабензида в отличие от дру-

гих транквилизаторов не сопровождается мышечным расслаблением, нарушением координации движений, переходом животных в боковое положение и гипнотическим эффектом.

Угнетающее влияние фосфабензида на центральную нервную систему животных связано с его центральным Н-холинолитическим и адренолитическим действием; под влиянием препарата происходит также снижение содержания серотонина в структурах головного мозга. Фосфабензид потенцирует действие наркотических и снотворных средств, обладает умеренным анальгетическим влиянием и потенцирует действие анальгетиков.

Препарат сравнительно малотоксичен, быстро всасывается при введении внутрь, легко проникает через гематоэнцефалический барьер.

Фосфабензид обладает большой широтой действия на центральную нервную систему, не вызывает кумуляции и полностью обезвреживается в организме через 12 ч.

Препарат не обладает периферическим холино- и адренолитическим действием, не является ингибитором холинэстераз в отличие от других биологически активных фосфорорганических соединений.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА И АЦЕТИЛХОЛИНА НА НЕЙРОГЕННУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У КОШЕК

А. К. РАЧКОВ

Рязань

Исследование изменений баланса катехоламинов в стенке магистральных кровеносных сосудов различного функционального назначения на максимальном уровне биоэлектрического и моторного ответа сосудистой системы на введенный вазомоторный препарат [Никулин А. А. с соавт., 1975, 1980] обусловлено той значительной ролью, которую катехоламины играют в процессах регуляции гемодинамики и сосудистого тонуса. Изучение содержания катехоламинов в сосудистой ткани является одним из важнейших способов, с помощью которого можно количественно оценить функциональную активность симпато-адреналовой системы применительно к сердеч-

но-сосудистой системе при фармакологической регуляции тонуса кровеносных сосудов.

Методы исследования. Опыты проведены на 90 взрослых кошках массой 2,5—4,0 кг, наркотизированных этаминалом натрия. На максимуме биоэлектрического и моторного ответов кровеносных сосудов на однократное внутривенное введение адреналина и ацетилхолина в дозе 1,5; 15 и 150 мкг/кг веса [Никулин А. А. и соавт., 1975, 1980; Кузин В. П., 1976; Рачков А. К., 1978] извлекали сегменты сонной и бедренной артерий, грудного и брюшного отделов аорты, передней и задней полых вен и промораживали их на термоэлектрическом столике ТОС-2. После гомогенизации сосудистой ткани определяли количество адреналина и норадреналина по методу В. О. Осинской [1957] в модификации Ф. П. Тринуса [1965] применительно к сосудистой ткани.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований показали, что содержание адреналина и норадреналина у интактных животных различается в стенке сосудов различного функционального назначения, причем количество адреналина было наибольшим в стенке брюшного отдела аорты, наименьшим в ткани обеих полых вен. В то же время уровень норадреналина был наиболее высоким в ткани бедренной артерии, наиболее низким в стенке задней полой вены. Очевидно, что различное содержание катехоламинов в стенке изученных сосудов связано с морфофункциональными особенностями, которые присущи разным отделам сосудистого русла.

Однократное внутривенное введение адреналина в различных дозах неоднозначно изменяло баланс адреналина и норадреналина в ткани сосудов различного функционального назначения (табл. 1). В ответ на введение «малой» (1,5 мкг/кг) дозы адреналина баланс катехоламинов (отношение НА/А) мало изменялся в ткани сонной артерии, передней полой вены, грудного отдела аорты, в то время как в сосудистой стенке бедренной артерии соотношение резко изменилось в сторону уменьшения, а в стенке задней полой вены наблюдался сдвиг в сторону увеличения коэффициента, что свидетельствует о том, что при β-адренергической вазодилятации кровеносных сосудов существенную роль играет не только норадреналин, выделяемый из симпатических нервных окончаний, но и надпочечниковый адреналин [Кацнельсон З. С. и Стабровский Е. М., 1975], связываемый сосудистой стенкой при участии системы экстранейронального захвата [Авакян О. М., 1976, 1977].

Результаты исследований не выявили взаимосвязи изменений содержания «ключевых» метаболитов углеводного обмена (лактата, пирувата, цитрата) [Рачков А. К., 1978] и уровня катехоламинов (адреналина и норадреналина) в стенке сосу-

дов различного функционального назначения после однократного введения адреналина в разных дозах. Видимо, основной причиной такого несоответствия является то, что катехоламины в стенке сосудов находятся в структурно различных отделах, а именно: захватываются коллагеном и эластином [Кулинский В. И., 1968; Авакян О. М., 1976, 1977], поглощаются гладкомышечными клетками с последующим разрушением по пути хиноидного окисления [Утевский А. М., 1967], проникают через пресинаптические мембраны симпатических нервных окончаний, наконец, воздействуют на α- и β-адренорецепторы гладкомышечных клеток. Авторами показано, что последнее взаимодействие вызывает изменения углеводного обмена в гладких мышцах сосудистой ткани, связанные с энергообеспечением вазомоторики.

После назначения адреналина в дозе 15 и 150 мкг/кг веса уровень адреналина статистически значимо повышался в ткани исследованных сосудов. Можно предположить, что кратковременное увеличение содержания адреналина в крови [Micalizzi E. R., Pals D. T., 1979] и активация системы экстранейронального захвата, к которой адреналин имеет большое сродство [Кулинский В. И., 1968; Авакян О. М., 1976; Марков Х. М., Полищук В. С., 1978], вызывает столь значительное увеличение содержания катехоламина в сосудистой стенке. «Средняя» и «большая» доза адреналина однозначно изменяли соотношение НА/А в сторону его уменьшения, что, видимо, свидетельствует об уменьшении выброса норадреналина из симпатических нервных окончаний во время α-адренергической вазоконстрикции и усиленном захвате сосудистой тканью циркулирующего в крови экзогенного адреналина.

Видимо, активность системы экстранейронального захвата различается в ткани изученных магистральных сосудов, что обусловлено различным содержанием эластина и коллагена и подтверждается в наших исследованиях избирательным увеличением содержания адреналина в стенке бедренной артерии и грудного отдела аорты (соответственно на 118 и 26%) в ответ на введение «малой» дозы препарата.

Исходя из видовых особенностей синтеза пирокатехинов надпочечниками, продукция норадреналина в которых у кошек составляет 20—40% [Euler, 1956], следует объяснять то увеличение содержания норадреналина в ткани магистральных сосудов, которое отмечалось при назначении «большой» (150 мкг/кг веса) дозы адреналина.

Обнаруженное снижение уровня адреналина и норадрена-

Таблица 1

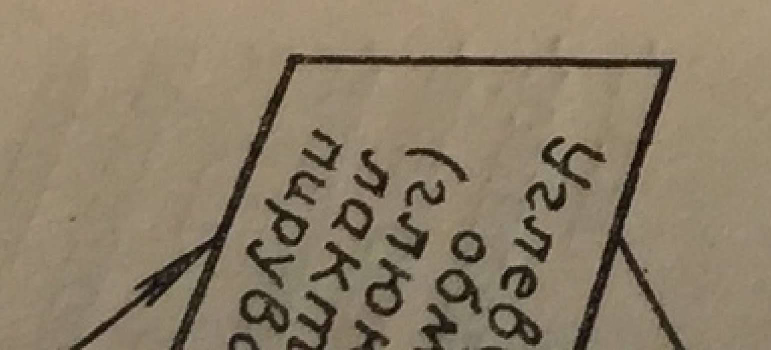
Изменение содержания адреналина, норадреналина (в мкг/г) и коэффициента НА/А стенки кровеносных сосудов кошек после введения адреналина ($M \pm m$)

Сосудистая зона	Показатель	Контроль	Доза адреналина 150	P	15	P	1,5	P
Сонная артерия	Адреналин	0,63±0,10	4,40±0,50	<0,01	2,56±0,57	<0,02	0,57±0,02	
	Норадреналин	0,45±0,09	1,76±0,48	<0,05	0,58±0,40		0,37±0,08	
	Коэффициент	НА/А 0,71	0,40		0,23		0,65	
Бедренная артерия	Адреналин	0,62±0,05	5,90±0,90	<0,01	4,46±0,75	<0,01	1,37±0,04	<0,01
	Норадреналин	1,00±0,15	1,61±0,08	<0,01	1,33±0,90		0,58±0,05	<0,05
	Коэффициент	НА/А 1,61	0,27		0,30		0,42	
Передняя полая вена	Адреналин	0,27±0,01	8,30±1,40	<0,01	4,00±0,47	<0,01	0,34±0,20	
	Норадреналин	0,75±0,14	1,41±0,30		0		1,02±0,08	
	Коэффициент	НА/А 2,78	0,17		—		3,00	
Задняя полая вена	Адреналин	0,39±0,02	4,84±1,10	<0,01	2,80±0,25	<0,01	0,36±0,02	
	Норадреналин	0,43±0,05	1,06±0,65		0,54±0,06		0,74±0,06	<0,01
	Коэффициент	НА/А 1,10	0,22		0,19		2,06	
Грудной отдел аорты	Адреналин	0,65±0,05	2,86±0,84	<0,05	1,80±0,46	<0,05	0,82±0,04	<0,02
	Норадреналин	0,52±0,13	0,64±0,14		1,06±0,33		0,57±0,05	
	Коэффициент	НА/А 0,80	0,22		0,59		0,70	
Брюшной отдел аорты	Адреналин	0,92±0,04	2,52±0,66	<0,05	2.47±0,40	<0,01	0,88±0,07	<0,01
	Норадреналин	0,48±0,12	0,74±0,22		2,32±0,40	<0,01	0,70±0,01	
	Коэффициент	НА/А 0,52	0,29		0,94		0,80	

Таблица 2

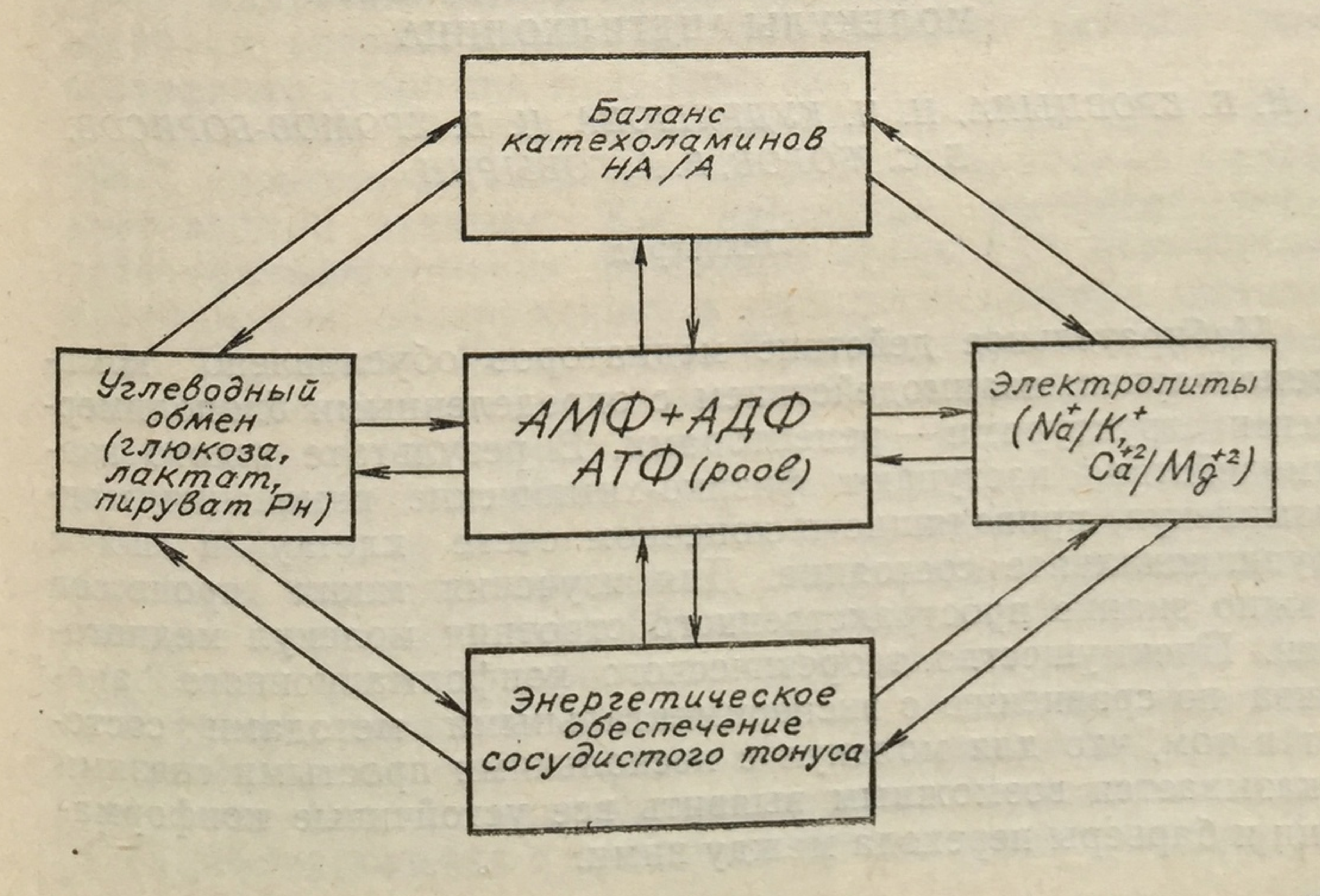
Изменение содержания адреналина, норадреналина (в мкг/г) и коэффициента НА/А стенки кровеносных сосудов кошек после введения ацетилхолина (M±m)

Сосудистая зона	Показатель	Контроль	Доза ацетилхолина					
			150	P	15	P	1,5	P
Сонная артерия	Адреналин Норадреналин Коэффициент	0,63±0,10 0,45±0,09 НА/А 0,71	0,15±0,06 0,12±0,08 0,80	<0,01 <0,05	0 0,46+0,12 —	—	0,15±0,02 0,08±0,04 0,53	<0,01 <0,01
Бедренная артерия	Адреналин Норадреналин Коэффициент	0,62±0,05 1,00+0,15 НА/А 1,61	0,25±0,16 0,44±0,22 1,76	<0,05	0 1,33±0,23 —	—	0,29±0,04 0,27+0,08 0,93	<0,01 <0,01
Передняя полая вена	Адреналин Норадреналин Коэффициент	0,27±0,01 0,75±0,14 НА/А 2,78	0,10±0,07 0,04±0,01 0,40	<0,05 <0,01	0,57±0,18 0,61±0,26 1,07		0,44±0,01 0	<0,01
Задняя полая вена	Адреналин Норадреналин Коэффициент	0,39+0,02 0,43±0,05 НА/А 1,10	0,24±0,20 0,13±0,07 0,54	<0,02	0,49±0,17 0,30±0,04 0,61		0,33±0,04 0,18±0,06 0,54	<0,02
Грудной отдел аорты	Адреналин Норадреналин Коэффициент	0,65±0,05 0,52±0,13 НА/А 0,80	0,10+0,08 0,52∓0,20 5,20	<0,01	0,48±0,17 0,45±0,03 0,94		0,11±0,01 0,05±0,01 0,45	<0,01 <0,01
Брюшной отдел аорты	Адреналин Норадреналин Коэффициент	0,92±0,04 0,48±0,12 НА/А 0,52	0,12±0,08 0,66±0,20 5,50	<0,01	0,33±0,07 0,44±0,10 1,33	<0,01	0,15±0,01 0,08±0,02 0,53	<0,01 <0,01



лина в сосудистой ткани в ответ на введение ацетилхолина в дозе 1,5 мкг/кг веса (табл. 2) согласуется с данными Rand a. Varma [1970]; Allen и соавт. [1972, 1975]; [Vanhoutte [1978], которые в опытах in vitro установили опосредованность ацетилхолиновой вазодилятации через β-адренергические механизмы. Характерное перераспределение в сосудистой ткани лактата, пирувата и цитрата в опытах с ацетилхолином в «малой» дозе подобно тому, что наблюдалось при введении адреналина в той же дозе [Рачков А. К., 1978]. Об определенной однотипности изменений электролитного состава стенки магистральных сосудов кошек при использовании ацетилхолина и адреналина в дозах 1,5 мкг/кг сообщает В. П. Кузин [1976]. Изменение коэффициента НА/А при введении «малой» дозы ацетилхолина в свою очередь подтверждает связь ацетилхолиновой вазодилятации с β-адренергическими механизмами: в ткани практически всех сосудов значительно падает уровень норадреналина и изменяется баланс катехоламинов в сторону увеличения количества адреналина надпочечникового и вненадпочечникового происхождения [Ильина А. И. и Тонких А. В., 1947; Шрейберг Г. Я., 1962; Кацнельсон З. С. и Стабровский Е. М., 1975].

Средняя доза ацетилхолина, которая, по данным Malik a. Ling [1969]; Vanhoutte и Verbeuren [1975]; Vanhoutte, Coen,



De Ridder, Verbeuren [1979], тормозит выброс норадреналина из симпатических нервных окончаний, существенно не изменяла уровень норадреналина в сосудистой ткани, в то время как содержание адреналина значительно уменьшалось в стенке обеих артерий и брюшного отдела аорты, Принимая во внимание способность ацетилхолина воздействовать на пресинаптические Н- и М-холинорецепторы [Авакян О. М., 1973] и тем самым модулировать выброс медиатора, можно объяснить снижение уровня норадреналина в ткани артерий, полых вен.

Сопоставление результатов многолетних исследований [Никулин А. А. и соавт., 1975, 1976, 1980] по изучению обмена электролитов, углеводов, баланса катехоламинов в стенке магистральных кровеносных сосудов позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи изменений баланса катехоламинов и содержания электролитов, «ключевых» метаболитов углеводного обмена, в сосудистой ткани существует взаимосвязь (см. рис.) указанных видов обмена с целью поддержания оптимального тонуса сосудов в зависимости от требований, предъявлямых к организму в целом и сердечно-сосудистой системе в частности.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЫ АЦЕТИЛХОЛИНА

Н. Б. БРОВЦЫНА, Н. И. КУДРЯШОВА, Н. В. ХРОМОВ-БОРИСОВ, Б. С. ЖОРОВ, В. А. ГОВЫРИН

Ленинград

Избирательное действие медиаторов обусловлено комплементарным взаимодействием с определенными биополимерными структурами — рецепторами. В результате такого взаимодействия наступают физико-химические изменения макромолекул, приводящие в конечном счете клетку в новое функциональное состояние. Для изучения таких процессов важно знание пространственного строения молекул медиаторов. Преимущество теоретического конформационного анализа по сравнению с экспериментальными методами состоит в том, что для молекул с несколькими простыми связями оказывается возможным выявить все устойчивые конформации и барьеры перехода между ними.

Рис. 1. Обозначение номеров атомов и углов внутреннего вращения в молекуле ацетилхолина:

τ_0(C9—C1—O2—C3) τ_4(C4—N5—C6—H15)
τ_1(C1—O2—C3—C4) τ_5(C4—N5—C7—H18)
τ_2(O2—C3—C4—N5) τ_6(C4—N5—C8—H12)
τ_3(C3—C4—N5—C6) τ_7(O10—C1—O2—H24)

Теоретические расчеты конформаций молекулы ацетилхолина проводились с помощью различных квантовомеханических методов (EHT, INDO, PCILO, ab initio) и эмпирическим методом атом — атом потенциалов. В большинстве этих работ построены конформационные карты, отражающие зависимость энергии молекулы от наиболее важных углов внутреннего вращения τ_1, τ_2 (рис. 1).

Результаты расчета, проведенного методом EHT [Kier, 1967], удовлетворительно согласуются с известными экспериментальными данными. Так, найденная преимущественная транс-гош-конформация фрагмента C-O-C-C-N соответствует конформации, обнаруженной в кристалле хлорида ацетилхолина [Herdklotz, Sass, 1970]. Преобладание гош-конформации фрагмента O-C-C-N согласуется с результатами исследования водных растворов ацетилхолина методом ЯМР-спектроскопии [Culvenor, Ham, 1966; Casy et al., 1971; Behr, Lehn, 1972; Lichtenberg et al., 1974; Esprsen, Martin, 1976]. Однако величины барьеров вращения существенно завышены, что типично для этого метода [Дашевский В. Г., 1974].

Данные расчета молекулы ацетилхолина методом INDO [Beveridge, Radna, 1971; Radna et al., 1973] свидетельствуют о преобладании гош-конформации фрагмента O-C-C-N. В то же время энергия гош-гош-конформации фрагмента C-O-C-C-N, реализующейся в кристалле бромида ацетилхолина [Ca-

пера et al., 1966], превышает глобальный минимум на 3,7 ккал/моль, энергия транс-гош-конформации, характерной для кристалла хлорида ацетилхолина, превышает этот минимум на 6,7 ккал/моль.

Расчеты конформаций молекулы ацетилхолина, проведенные методом PCILO [Pullman, Courriere, 1972] с использованием геометрических параметров рентгеноструктурного анализа бромида и хлорида ацетилхолина, дают различные положения глобального минимума и разрешенных областей.

Исследование конформаций ацетилхолина неэмпирическим (ab initio) методом с ограниченным базисом показало предпочтительность гош-конформации фрагмента O-C-C-N [Genson, Cristoffersen, 1973; Port, Pulman, 1973], причем разность энергии гош- и транс-конформаций (0,8 ккал/моль) удовлетворительно согласуется с данными ЯМР-спектроскопии (1,0—1,5 ккал/моль) [Behr, Lehn, 1972; Lichtenberg et al., 1974]. Однако технические ограничения не позволяют получить полной энергетической поверхности молекулы по двугранным углам τ_1 и τ_2.

Расчет методом атом-атом потенциалов, проведенный с учетом невалентных взаимодействий и торсионной энергии [Liquori et al., 1968], показал что преимущественной является транс-транс-конформация. В ряде работ [Ajo et al., 1972; Fromowitz, Gans, 1972] проводилось изучение влияния электростатической составляющей энергии на конформационную подвижность ацетилхолина. Электростатические взаимодействия не вносят существенных изменений в конформационную подвижность, но приводят к выравниванию соотношения гош- и транс-форм фрагмента O-C-C-N. Важность учета деформации валентных углов в эмпирических расчетах конформаций молекулы ацетилхолина, особенно при расчете напряженных конформаций, показана в работе Gelin и Karplus [1975]. Однако при принятой авторами параметризации конформация глобального минимума (гош-транс) не соответствует ни одной из двух кристаллических конформаций молекулы и конформации молекулы в водном растворе.

В настоящей работе проведен расчет конформаций молекулы ацетилхолина методом атом-атом потенциалов с параметризацией, позволившей получить результаты, удовлетворительно согласующиеся с данными рентгеноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии.

Модель молекулы и потенциальные функции. В качестве переменных геометрических параметров при расчете молекулы ацетилхлорида (рис.1)

приняты углы внутреннего вращения $\tau_0 \div \tau_7$, а также независимые валентные углы при атомах C1, C2, C3, C4. Валентные углы при остальных атомах приняты равными 109°28′. Длины связей соответствуют средним эмпирическим знаниям (табл. 1.). Отсчет углов внутреннего вращения производится по правилам IUPAC [IUB Comm., 1970]. В качестве составляющих конформационной энергии молекулы учитывались энергия невалентных взаимодействий, энергия деформации валентных углов, торсионная энергия и энергия электростатистических взаимодействий. Для расчета энергии невалентных взаимодействий принят потенциал Букингема с параметрами Дашевского [Дашевский В. Г., 1974]. Энергия электростатических взаимодействий рассчитывалась в монопольном приближении по закону Кулона. Парциальные заряды приняты в соответствии с кван-

Таблица 1

Использованые в расчете длины связей

Связь	Длина (Å)
C—C	1,54
C—N	1,47
C—O	1,43
C=O	1,215
C—H	1,07

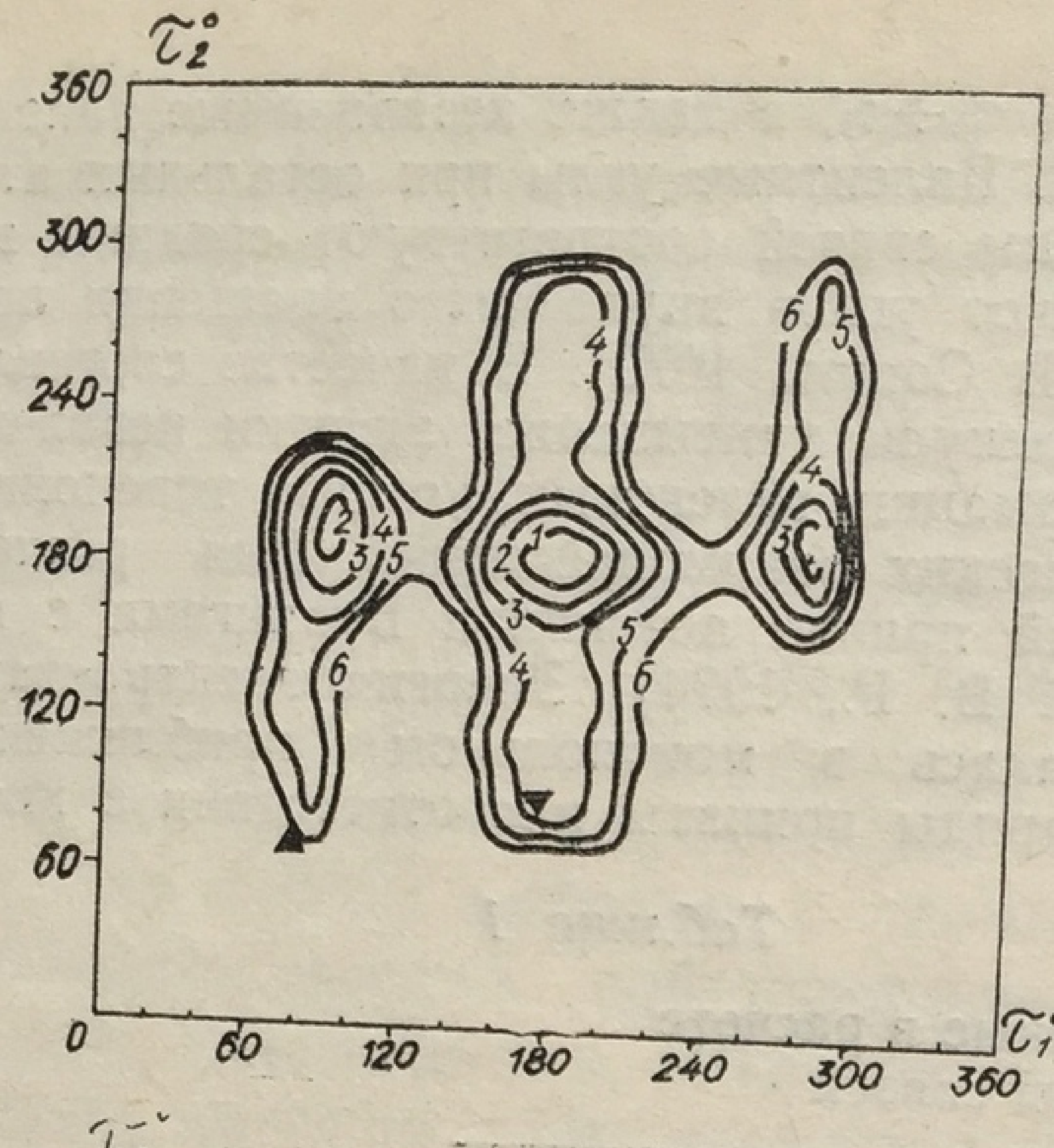
товомеханическими расчетами методом PCI40 [Pullman et al., 1971] и методом CNDO/2 [Chidichimo et al., 1977]. Значение диэлектрической постоянной ε варьировалось от 1,0 до 5,0. В расчете торсионной энергии использовались следующие потенциалы:

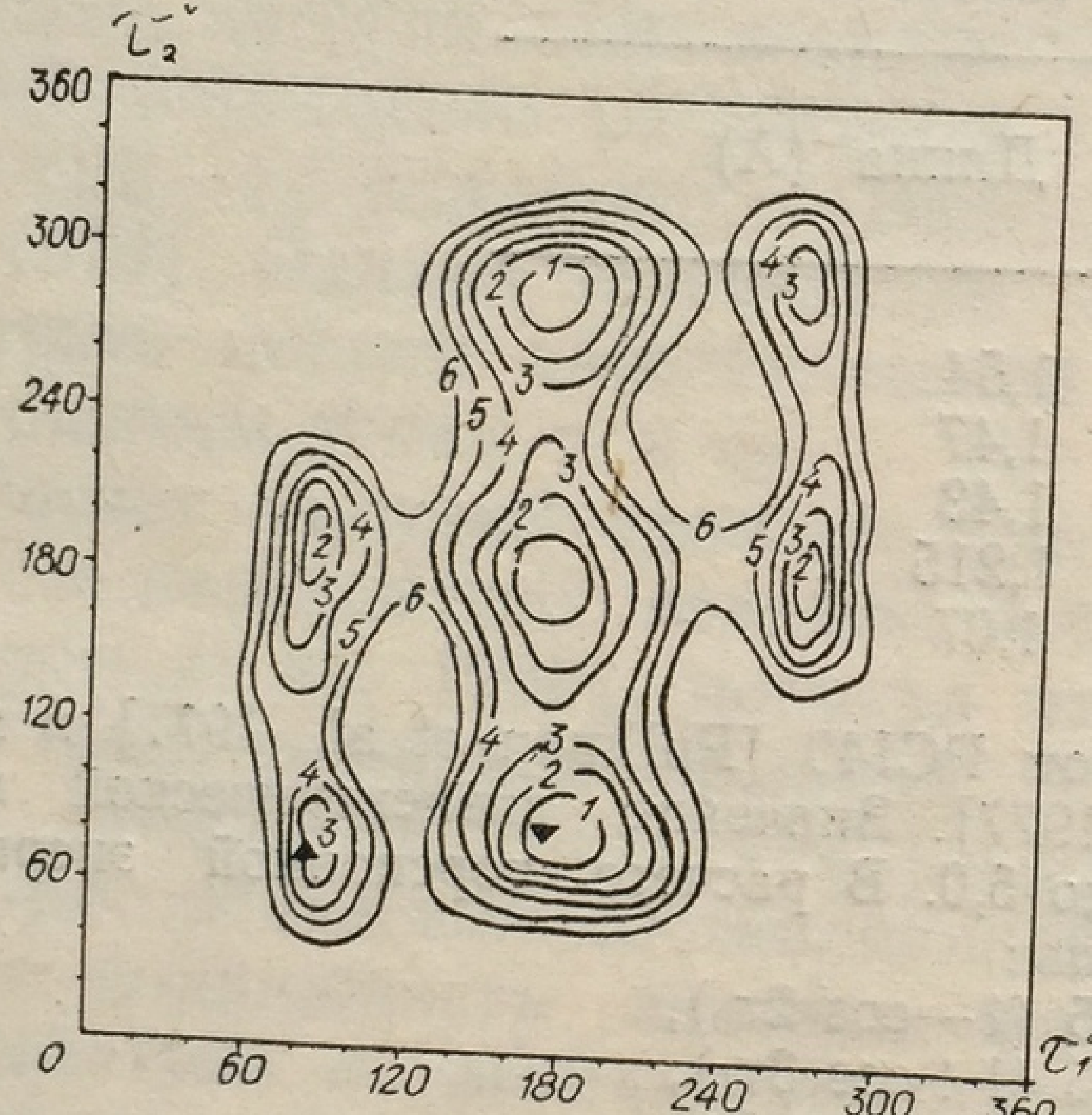
$$U(\tau_0) = 4,5\ (1 - \cos 2\tau_0),$$
$$U(\tau_1) = 0,5\ (1 + \cos 3\tau_1),$$
$$U(\tau_{2-6}) = 1,5 (1 + \cos 3\tau),$$
$$U(\tau_7) = 0,3 (1 - \cos 3\tau_7).$$

Энергия деформации валентных углов рассчитана со следующими величинами силовых постоянных: $K(Csp^2) = 70$, $K(0) = 90$ и $K(Csp^3) = 30$ ккал/моль рад^2.

Минимизация энергии осуществлялась по методу Давидона [Fletcher, Powell, 1963], градиент энергии в пространстве обобщенных координат вычислялся аналитическим векторным методом [Жоров Б. С., 1981]. Расчеты выполнены на ЭВМ «Минск-32».

Результаты и их обсуждение. Рассчитанные параметры устойчивых конформаций молекулы ацетилхолина приведены в табл. 2. В молекуле восемь простых связей. Так как метильные группы и катионная головка имеют оси симметрии третьего порядка, двугранные углы $\tau_3 \div \tau_7$ достаточно определить в интервале от 0 до 120°. Взаимное расположение ионогенных групп ацетилхолина зависит от двугранных углов $\tau_0 \div \tau_2$. Расчет показал (табл. 1), что транс-форма фраг-





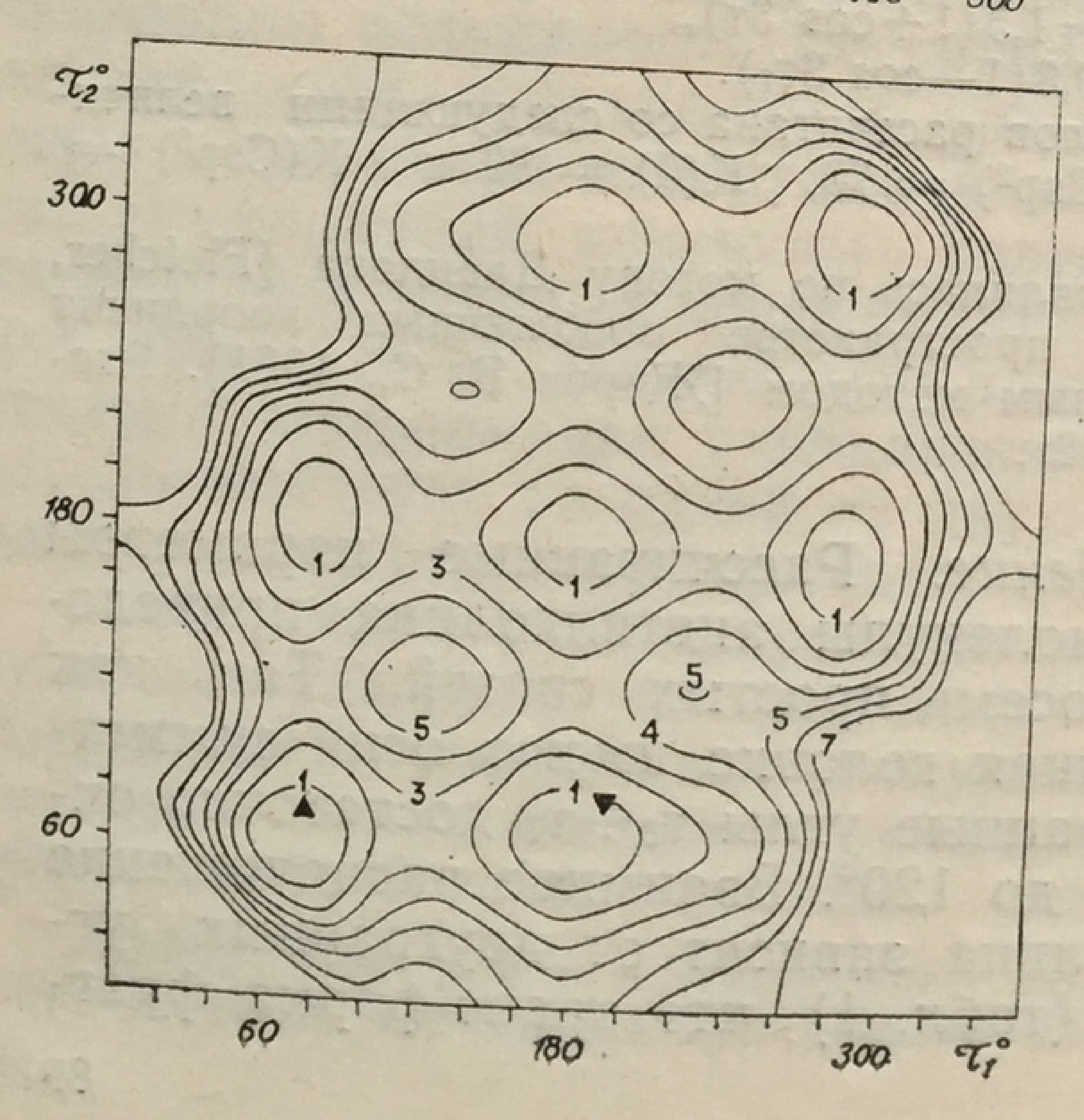


Рис. 2. Конформационные карты молекулы ацетилхолина τ_1—τ_2 с фрагментом C9—C1—O2—C3 в транс-положении. Энергетические кривые выражены в ккал/моль по отношению к глобальному минимуму. На картах показаны экспериментальные конформации в кристаллах бромида ацетилхолина и хлорида ацетилхолина. *а)* Все геометрические параметры фиксированы при своих идеальных значениях. *б)* Валентные углы при атомах C3 и C4 фиксированы при значениях, найденных путем минимизации энергии. Остальные торсионные и валентные углы фиксированы при их идеальных значениях. *в)* Оптимальные значения торсионных углов τ_0, τ_3, τ_7 и валентных углов при атомах C3, C4 рассчитаны для каждой пары значений углов τ_1, τ_2, варьируемых с шагом 20°. Валентные углы при атомах C1 и O2 фиксированы при своих идеальных значениях.

Таблица 2

Некоторые параметры устойчивых конформаций ацетилхолина (заряды PCILO; ε = 4,0)*

	ТГГ	ТТГ	ТГТ	ТТТ	ЦГГ	ЦТГ	ЦГТ	ЦТТ
Энергия, ккал/ммоль	0,0	0,11	0,29	0,29	1,67	2,28	2,74	3,30
Торсионные углы, град								
0	180,9	180,3	180,2	180,0	—1,3	0,0	10,1	6,1
1	72,6	181,4	76,5	180,0	180,4	180,0	80,8	83,4
2	62,0	67,6	183,4	180,0	67,0	180,0	64,1	185,0
3	57,9	60,1	61,7	60,0	59,8	60,0	59,1	62,4
4	60,1	60,1	60,1	60,0	60,1	60,0	60,3	60,0
5	56,9	56,9	56,4	56,6	56,9	56,6	56,7	56,4
6	66,9	66,7	63,3	63,4	67,0	63,4	67,1	63,1
7	0,0	0,9	0,0	0,0	1,1	0,0	—4,4	—1,2
Валентные углы, град								
010—С1—02	123,1	122,6	122,9	122,7	117,6	117,8	117,2	117,4
010—С1—С9	120,4	120,6	120,5	120,6	119,4	119,3	119,0	118,9
С9—С1—02	116,5	116,6	116,6	116,7	123,0	122,9	123,8	123,7
С1—02—С3	112,3	111,5	112,0	111,4	113,0	113,0	114,2	114,0
02—С3—С4	115,3	111,9	112,3	109,9	111,4	109,3	113,8	111,5
С3—С4—N5	120,0	119,9	118,3	118,5	120,1	118,6	119,9	118,4

* Идентификаторы конформаций Т — транс, Г — гош, Ц — цис. В таблице приведена половина всех устойчивых конформаций. Вторая половина зеркально симметричных форм может быть получена путем изменения знаков двугранных углов на противоположные. Значения энергии остаются неизменными.

мента С-С-О-С ($\tau_0 = 180°$) энергетически существенно выгоднее, чем цис-форма этого фрагмента. Этот результат согласуется с экспериментальными данными для этилацетата и других сложных эфиров [Bailey, North, 1968]. На рис. 2 приведены три конформационные карты ацетилхолина τ_1—τ_2, представляющие собой линии равной энергии, построенные при транс-конформации фрагмента С9-С1-О2-С3. Карта на рис 2*а* рассчитана с фиксированными геометрическими параметрами ($\tau_0 = 180°$, валентные углы при атоме С1 составляют 120°, при атоме О2—109° и при атомах С3, С4—109°28′). Конформационная карта на рис. 2*б* рассчитана при тех же значениях геометрических параметров, за исключением валентных углов у атомов С3 и С4, величины которых соответствуют оптимальной конформации ТТТ, найденной путем минимизации энергии по всем степеням свободы. При построении минимизированной конформационной карты (рис. 2*в*) для каждой пары значений углов τ_1, τ_2, изменявшихся с шагом 20°, производилась минимизация энергии с варьированием торсионных углов τ_0, $\tau_3 \div \tau_7$ и валентных углов при атомах С3 и С4. На конформационные карты нанесены точки, соответствующие значениям двугранных углов τ_1, τ_2 в кристаллах бромида и хлорида ацетилхолина. На минимизированной карте обе эти точки попадают в область с энергией менее 1 ккал/моль.

Сравнение конформационных карт на рис. 2 показывает, что наиболее значительными результатами оптимизации энергии при построении конформационных карт являются: уменьшение энергетических различий между отдельными минимумами; значительное увеличение площади областей низкой энергии и, в первую очередь, областей, соответствующих гош-конформации фрагмента О-С-С-N; существенное снижение высоты барьеров.

На минимизированной конформационной карте (рис. 2*в*) имеется семь близких по площади минимумов, отражающих наличие у молекулы ацетилхолина семи устойчивых конформаций, соответствующих комбинациям гош- и транс-форм фрагментов С1-О2-С3-С4 и О2-С3-С4-N5. Разность энергии между этими конформациями не превышает 0,3 ккал/моль, а минимальная энергия перехода из одного конформационного состояния в другое находится в пределах 2,5÷3,4 ккал/моль, что свидетельствует о высокой конформационной подвижности молекулы. Отношение заселенности гош-конформации фрагмента О-С-С-N к транс-конформации составляет 2 : 1,

что согласуется с данными ЯМР-спектроскопии [Behr. Lehn, 1972; Lichtenberg et al., 1974].

В табл. 3 приведены значения энергии устойчивых конформаций ацетилхолина, рассчитанные при различном способе учета электростатической составляющей. Из таблицы следует, что вариация вклада электростатической составляющей приводит к перераспределению энергии минимумов в пределах десятых долей ккал/моль. Положение глобального минимума при расчете с зарядами PCILO совпадает с

Таблица 3

Энергия устойчивых конформаций ацетилхолина, рассчитанная при различном способе учета электростатической составляющей

σ_0, σ_1, σ_2	E (ккал/моль)		
	без учета электростат. взаимодействий	с зарядами[а] CNDO/2 ($\varepsilon=3,0$)	с зарядами[б] PCILO ($\varepsilon=4,0$)
ТГГ	0,01	0,24	0
ТТГ	0,12	0	0,11
ТГТ	0,14	0,32	0,29
ТТТ	0	0,24	0,29

[а] Pullman et al., 1971.
[б] Chidichimo et al., 1977.

конформацией молекул бромида ацетилхолина в кристалле, а положение глобального минимума при расчете с зарядами CNDO2 совпадает с конформацией молекул в кристалле хлорида ацетилхолина (рис. 3.).

Сравнение наших конформационных карт и конформационных карт, рассчитанных другими авторами, показывает, что при жесткой геометрии рельеф поверхности τ_1—τ_2 весьма чувствителен к принятой параметризации. В то же время минимизированные конформационные карты, рассчитанные нами (рис. 2*в*) и полученные Gelin и Karplus [1975], весьма схожи как по общему рельефу потенциальной поверхности, так и по положению и форме минимумов. Подчеркнем, что в нашей работе и в работе Gelin и Karplus используются существенно различные наборы потенциальных функций. Сходство полученных результатов свидетельствует о том, что

$$\text{COCH}_3 \quad \text{H}, \text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3, \text{H}$$

Рис. 3. Преимущественные конформации фрагментов молекулы ацетилхолина в проекции Ньюмена: *а* — гош- и транс-конформации фрагмента C1—O2—C3—C4; *б* — гош-конформация фрагмента O2—C3—C4—N5.

лишь при учете деформации валентных углов оказывается возможным при разной параметризации получать результаты, хорошо согласующиеся с экспериментальными данными.

Таким образом, теоретический конформационный анализ молекулы ацетилхолина с упругими валентными углами показывает, что существует 7 устойчивых конформаций ацетилхолина, в которых отсутствует сколько-нибудь значительное перекрывание ван-дер-ваальсовых радиусов валентно не связанных атомов. Хотя у изолированной молекулы наиболее предпочтительными являются конформации с гош-расположением фрагмента O-C-C-N, вблизи рецептора или фермента могут действовать факторы, приводящие к смещению конформационного равновесия. Максимальные границы, в пределах которых могут происходить конформационные изменения ацетилхолина, отражены на минимизированных конформационных картах, полученных в настоящей работе.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ

Г. И. ХРИПУНОВА

Саратов

Нарушения сократительной функции матки в конце беременности и перед родами, как правило, предшествуют патологическому течению родового акта [Раскуратов Ю. В., 1977; Абрамченко В. В., Омельянюк Е. В., 1977]. Подобное

осложнение, по нашим данным, встречается у 17% беременных.

В настоящее время отсутствует единая точка зрения относительно патогенетического механизма и, соответственно, принципов патогенетической терапии дискоординации сокращений матки в конце беременности и перед родами, т. е. в прелиминарном периоде.

Задачей настоящего исследования явилось установление взаимосвязи между стадийностью нарушений сократительной деятельности матки в прелиминарном периоде и изменениями характера нейрогуморальной регуляции, в целях разработки рациональных методов коррекции сократительной функции матки.

Методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 43 беременных с прелиминарным периодом с помощью методов пальпации, гистерографии, а также с использованием флюорометрических методов исследования адреналина, норадреналина, гистамина, гистаминазы в крови [Шаталова А. А., 1969; Классон А. Г., Райцис А. В., 1973; Choге и соавт., 1959]. Параллельно проводилось спектрофотометрическое определение уровня экскретируемых с мочой суммарных эстрогенов [Ittrich, 1960].

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований позволили выделить три стадии дискоординации сокращений мышц матки, сочетающихся с определенными вариантами дистонии шейки.

Первая стадия характеризовалась одновременным сокращением продольных и циркулярных мышц матки, однако при этом сохранялась доминанта продольной мускулатуры. При этом отмечалось достоверное увеличение уровня норадреналина ($p \angle 0{,}001$), гистамина ($p \angle 0{,}001$) в венозной крови беременных и снижение активности гистаминазы ($p \angle 0{,}001$) по сравнению с контрольной группой. Как показали результаты клинических исследований, причиной метаболизма биогенных аминов явилось изменение характера афферентной импульсации с интерорецепторов матки в связи с наличием плотных оболочек плоского плодного пузыря. Коррекция возникновения нарушений сокращений миометрия заключалась в применении промедола 2%—2 мл в сочетании с атропином 0,1%—1 мл. Полученные гистерографические данные свидетельствовали о восстановлении координации сокращений различных отделов матки. При этом на гистерограммах отмечались перистальтические сокращения продольных и

циркулярных мышц. Произведенная на этом фоне амниотомия способствовала благополучному завершению родового акта.

Вторая стадия дискоординации сокращений матки характеризовалась, по данным гистерографии, развитием гипертонуса продольных и циркулярных мышц, одновременно с нарастанием тонуса снижалась амплитуда сокращений продольной мускулатуры матки и увеличивалась амплитуда сокращений циркулярных мышц. При этом отмечались более глубокие нарушения нейрогуморальной регуляции. Увеличивалось содержание адреналина (р∠0,001), норадреналина (р∠0,001), гистамина (р∠0,001), снижалась активность гистаминазы (р∠0,001) в венозной крови беременных. В комплекс терапевтических мероприятий были включены спазмолитические препараты (атропин 0,1% — 1 мл, апрофен 1% — 1 мл, папаверин 2% — 2 мл), антигистаминные средства (димедрол 1% — 1 мл или супрастин 2,5% — 1 мл и др.). В связи с возникновением выраженного болевого синдрома у беременных этой группы, сопровождающегося нарушениями сна, считали целесообразным применение морфина 1% — 2 мл и мепробамата в общепринятой дозировке.

Как показали результаты биохимических исследований уровня экскретируемых с мочой эстрогенов, вторая стадия дискоординации развивалась на фоне резкого снижения продукции этих гормонов. В связи с этим в комплекс терапевтических мероприятий включались эстрогенные гормоны в сочетании с прогестероном. Использованные нами принципы и методы терапии беременных с прелиминарным периодом способствовали восстановлению координации сокращений миометрия.

При третьей стадии дискоординации сокращений мышц матки наблюдалось развитие тетануса, сочетающегося с фибриллярными сокращениями продольных и циркулярных мышц малой амплитуды. У этой группы беременных наблюдалась самая высокая концентрация адреналина (р∠0,001), норадреналина (р∠0,001) и гистамина (р∠0,001) в венозной крови обследованных женщин и низкая активность гистаминазы (р∠0,001). Значительно снижался уровень экскретируемых с мочой эстрогенов (р∠0,001). Для нормализации сокращений матки применялись морфин (1% — 2 мл), атропин (0,1% — 1 мл), папаверин (2% — 2 мл), антигистаминные препараты. В комплексе терапевтических мероприятий был использован «электросон» и диазепам.

Повторное исследование биологически активных соединений производилось после комплексной терапии на фоне нормализации сокращений мышц матки. Критерием оценки координированных сокращений были данные пальпации матки, гистерографии и вагинального исследования. Появление координированных сокращений сочеталось с нормализацией уровня адреналина и норадреналина ($p \angle 0{,}001$) в крови и эстрогенов ($p \angle 0{,}001$) в моче беременных, а также со снижением концентрации гистамина ($p \angle 0{,}001$). Однако активность гистаминазы оставалась низкой.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о важной роли нарушений нейрогуморальной регуляции сократительной функции матки в механизмах развития дискоординации сокращений мышц матки, а также о необходимости соответствующей коррекции процессов дискоординации даже на ранних стадиях ее развития.

ВЛИЯНИЕ Н-ХОЛИНОЛИТИКОВ РАЗНОЙ СТРУКТУРЫ НА СПОСОБНОСТЬ ГИДРОКОРТИЗОНА ЗАДЕРЖИВАТЬ РОСТ КРЫСЯТ

М. В. НЕЖЕНЦЕВ

Ленинград

Ранее нами было установлено, что введение малых доз миорелаксантов антидеполяризующего типа действия (диплацин, д-тубокурарин) вместе с гидрокортизоном ослабляет неблагоприятный эффект гормонального препарата на физическое развитие крысят первого месяца жизни [М. В. Неженцев, 1980]. В настоящем исследовании проведено выяснение зависимости этого действия от структуры Н-холинолитиков и выявление корреляции между антистероидным и холиноблокирующим эффектами препаратов.

Методы исследования. Для исследования взяты простые соединения — полиметиленовые бистриметиламмониевые соли (БТМ), имеющие гибкую структуру $(CH_3)_3N^+—(CH_2)_n—N^+(CH_3)_3$ и разное расстояние между катионными центрами $n=6$, 10, 12, 16, 20. В испытанном ряду находятся гексоний, обладающий ганглиоблокирующей активностью ($n=6$), и миорелаксанты разного механизма действия: деполяризующего при $n=10$ (декаметоний), антидеполяризующего при $n = 12$, 16, 20. Исследованы также: бистриэтиламмониевое производное декаметония (БТЭ-10), обла-

дающее антидеполяризующим типом действия; теркуроний, ритетроний — антидеполяризующие миорелаксанты с абсолютно жесткой структурой и $n=12$ и 16; мелликтин — курареподобный алкалоид, являющийся третичным амином. Эффекты всех этих соединений сопоставлены с действием диплацина, имеющего гибкую структуру и межониевое расстояние, равное 9.

Опыты выполнены на 360 крысятах 7—14-дневного возраста. Задержку роста животных вызывали введением гидрокортизона ацетата в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно 1 раз в сутки в утренние часы. Холинолитики вводили внутрибрюшинно одновременно с гормональным препаратом в дозе, равной $^1/_{10}$ части от $ДЛ_{50}$ препарата для крысят 10-дневного возраста. Контрольным животным вместо гидрокортизона или холинолитика делали инъекции дистиллированной воды.

Оценку физического развития животных проводили по уравнению И. И. Шмальгаузена [Мина М. В. и Клевезаль Г. А., 1976]. Сопоставляя скорости роста (CL) контрольных крысят, животных, получивших один гидрокортизон и кортикостероид вместе с М-холинолитиком, выявляли способность препарата ослаблять или усиливать действие гормона на рост животных. Защитную активность препарата оценивали по степени ослабления гормональной задержки роста и выражали ее в процентах. Результаты обработаны статистически с применением непараметрического критерия Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Введение крысятам гидрокортизона вызывало резкое (примерно в 3 раза) снижение скорости линейного роста (см. табл. 1). Среди испытанных нами препаратов, вводимых одновременно с гидрокортизоном, только миорелаксанты изменяли активность кортикостероида. Ганглиоблокатор гексоний (БТМ-6) не оказал существенного влияния на способность стероидного гормона задерживать физическое развитие крысят.

В ряду полиметиленовых бистриметиламмониевых солей отмечена способность декаметония (БТМ-10) усиливать эффект гидрокортизона. Этот препарат отличается от всех прочих соединений, испытанных нами, деполяризующим механизмом действия [Харкевич Д. А., 1969]. Известно, что замена метильных радикалов этильными (БТЭ-10) приводит к снижению миопаралитической активности и меняет тип действия вещества на антидеполяризующий [Харкевич Д. А., 1969]. В наших опытах введение БТЭ-10 вместе с гидрокортизоном привело к снижению описываемого эффекта гормонального препарата. Это указывает на отсутствие антистероидного действия у миорелаксантов с деполяризующим механизмом действия.

В ряду полиметиленовых бистриметиламмониевых солей с антидеполяризующим механизмом действия отмечена способность веществ существенно понижать исследуемый эффект гидрокортизона (на 15—46%). Максимальной защитной ак-

Таблица

Влияние совместного введения гидрокортизона и Н-холинолитиков на скорость линейного роста крысят

Вещества	n	Механизм действия миорелаксанта	Скорость линейного роста	Защитный эффект, %
Контроль			59,5±5,2*	
Гидрокортизон			19,8±3,4	
Гидрокортизон + +Н-холинолитик				
БТМ-6 (гексоний)	6		20,4±2,1	1,5±0,2
БТМ-10 (декаметоний)	10	Д	16,7±1,7	—7,9±0,3
БТЭ-10	10	А	28,6±3,1*	22,2±1,1
БТМ-12	12	А	33,8±4,2*	35,3±1,8
БТМ-16	16	А	38,2±5,4*	46,4±2,3
БТМ-20	20	А	25,9±3,2*	15,3±0,8
Теркуроний	12	А	26,9±3,5*	17,8±1,5
Ритетроний	16	А	22,8±2,5	7,5±0,2
Мелликтин		А	20,5±3,8	1,8±0,1
Диплацин	9	А	33,5±5,1	34,6±2,1

N — межониевое расстояние,
Д — деполяризующий механизм действия миорелаксанта,
А — антидеполяризующий механизм действия миорелаксанта.
* — достоверность результата по отношению к гидрокортизоновой группе животных ($p<0,05$).

тивностью среди испытанных препаратов обладали соединения с межониевым расстоянием (n) — 12 и 16. Препараты с более короткой или более длинной полиметиленовой цепочкой действовали значительно слабее.

Теркуроний и ритетроний, несмотря на высокую миопаралитическую активность, оказывали очень слабое защитное действие. Мелликтин — миорелаксант, имеющий третичную структуру, вообще не снижал эффект гидрокортизона.

Все это свидетельствует об отсутствии корреляции между курареподобной активностью миорелаксантов и их способностью снижать гормональный эффект, а также о необходимости гибкой структуры для проявления защитных свойств препара-

тов. Можно предположить, что эти вещества за счет электростатических, гидрофобных и других типов взаимодействия фиксируются не только в пределах холинорецепторов скелетных мышц, но и вне их, образуя контакты с окружающими рецепторы липидными молекулами, и делают невозможным их участие в конформационных переходах.

Известно, что процесс взаимодействия гормона с цитоплазматическими мембранами является важным этапом в действии стероида на клетку-мишень [Сергеев П. В., 1979]. Вероятно, изменения, возникающие в саркоплазматических мембранах под влиянием исследуемых препаратов, снижают поступление стероидного гормона в клетки и ослабляют его влияние на обменные процессы. Сохранение структуры скелетных мышц способствует нормализации роста животных, так как поперечнополосатые мышцы являются одним из важных мест синтеза соматомединов — посредников в действии гормона роста.

Обнаруженная нами способность препаратов снижать нежелательное действие гидрокортизона у развивающихся крысят и отсутствие корреляции между этим эффектом и миопаралитической активностью создает предпосылки для поиска методов медикаментозной профилактики побочных эффектов гормональной терапии веществами, обладающими более низкой токсичностью, чем испытанные нами соединения. Это может иметь практическое значение, так как исследования, проведенные ранее, показали, что противовоспалительная и противоаллергическая активность гидрокортизона при подобных сочетаниях сохраняются полностью [Неженцев М. В., 1980].

Выводы

1. Введение гидрокортизона в дозе 10 мг/кг в течение недели крысятам 7-дневного возраста вызывает снижение скорости линейного роста животных.

2. Полиметиленовые бистриметиламмониевые соли с числом метиленовых групп, равным 10, 12, 16, 20, а также миорелаксанты диплацин и теркуроний в дозах, соответствующих $^{1}/_{10}$ части от $ДЛ_{50}$, снижают эффект гидрокортизона на рост животных.

3. Ганглиоблокатор гексоний, миорелаксанты антидеполяризующего типа действия ритетроний и мелликтин не снижают эффект гормонального препарата. Миорелаксант деполяризующего типа действия декаметоний усиливает влияние гидрокортизона на рост крысят.

ВЛИЯНИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ РАЗЛИЧНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕССЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ

Д. С. ХОХЛОВА, Е. Б. ПАНЧЕНКО

Саратов

Важнейшим биологическим процессом, обеспечивающим накопление энергии в тканях организма, является окислительное фосфорилирование. Расход богатых энергией соединений в тканях повышается при целом ряде стрессовых ситуаций, в том числе вследствие операционной травмы [Волынец Е. С., 1966]. К числу средств, широко применяющихся в современной анестезиологии, относятся миорелаксанты. Однако данные о влиянии их на процессы биологического окисления весьма ограничены и достаточно противоречивы. Так, Е. П. Степанян и И. Н. Баркан [1965], изучая влияние дитилина на тканевое дыхание, не отметили какого-либо действия на окислительное фосфорилирование и поглощение кислорода. В то же время ряд других авторов [Долина, О. А., 1963; Волынец Е. С. и др., 1966; Шляхова Е. А., 1968; Гринев М. И. и др., 1969], изучая действие миорелаксантов на тканевое дыхание, обнаружили угнетение синтеза макроэргов, причем в большей степени дитилином. Koch J., Gallagher C. [1965] обнаружили подавляющее воздействие тубокурарина на НАД-зависимое окисление субстратов цикла трикарбоновых кислот и снижение им коэффициента окислительного фосфорилирования.

Задачей настоящего исследования явилось изучение влияния миорелаксантов антидеполяризующего (павулон) и деполяризующего (дитилин, прокуран) типа действия на процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Методы исследования. Работа выполнена на 20 белых беспородных крысах массой 180—220 г. Тканевое дыхание изучали на гомогенатах печени полярографическим методом с использованием ячейки Шольца—Островского [Шольц Х. Ф., Островский Д. Н., 1965] на полярографе ППТ-1. На основании записи полярограмм определяли скорость поглощения кислорода в следующих метаболических состояниях гомогенатов: V_0 — скорость эндогенного дыхания (в отсутствие экзогенного субстрата и акцептора фосфата); $V_{суб}$ — скорость дыхания в условиях избытка экзогенного субстрата, отражающая так называемую «ситуацию покоя» [Кондрашова М. Н., Ананенко А. А., 1973]; V_3адф — скорость поглощения кислорода при максимальной нагрузке на дыхательную цепь (избыток экзогенного субстрата и акцептора фосфата), отражающая активное состояние энергетической системы при работе и возбуждении ткани; V_4адф — скорость поглощения кислорода в тех же условиях, но после фосфорили-

рования АДФ; V_3адф/V_4адф — дыхательный контроль [Chanse и Williams, 1955], характеризующий интенсивность процессов окислительного фосфорилирования, т. е. энергетическую ценность дыхания; Vднф — скорость поглощения кислорода в результате свободного окисления в условиях разобщающего действия 2,4-динитрофенола, т. е. скорость дыхания при отключении энергетической регуляции скорости электронного транспорта. Контролем служили записи полярограмм дыхания интактных гомогенатов печени крыс в перечисленных выше метаболических состояниях. После получения контрольных полярограмм в среду инкубации до добавления гомогената вносили изучаемые препараты, на фоне которых проводили аналогичные исследования. Миорелаксанты использовали в концентрациях, соответствующих максимальным в опытах in vivo, сохраняющим спонтанное дыхание ($1{,}10 \cdot 10^{-1}$ мкМ дитилина, $2{,}25 \cdot 10^{-1}$ мкМ прокурана и $6{,}27 \cdot 10^{-3}$ мкМ павулона). Результаты обработаны статистически [Беленький М. Л., 1963]. Достоверными приняты отклонения от контроля при $P \leq 0{,}0{,}5$

Результаты и их обсуждение. Установлено, что дитилин незначительно снижал эндогенное дыхание и интенсивность дыхания при максимальной нагрузке на дыхательную цепь, но дыхательный контроль, т. е. степень сопряжения дыхания и фосфорилирования, практически не изменялся; скорость свободного окисления (в условиях разобщения) несколько повышалась. В значительной степени дитилин снижал лишь скорость поглощения кислорода в условиях избытка экзогенного субстрата ($V_{суб}$).

Наиболее значительное воздействие на изучаемые параметры оказывал прокуран. Прокуран замедлял поглощение кислорода гомогенатом в условиях эндогенного дыхания и при максимальной нагрузке на дыхательную цепь (V_3 АДФ). В некоторой степени снижалась и интенсивность дыхания в условиях избытка субстрата. Величина Vднф существенно не изменялась. Прокуран вызывал статистически достоверное разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования.

Павулон — представитель антидеполяризующих миорелаксантов — практически не влиял на изучаемые показатели. Лишь в некоторой степени угнеталось дыхание в условиях избытка экзогенного субстрата, что согласуется с имеющимися литературными данными [Koch J., Gallagher C., 1960; Gallagher C., Judah J., 1967].

Обращает на себя внимание повышение скорости свободного окисления в условиях разобщающего действия 2,4-динитрофенола дитилином и прокураном и сохранение его достаточно высоким при действии павулона. Подобные результаты были получены Beresford Rosemary с соавт. [1979].

Таким образом, из вышеизложенного можно отметить, что действие деполяризующих и антидеполяризующих миорелак-

сантов различно: первые — дитилин, прокуран — вызывали более значительные сдвиги по сравнению со вторыми — павулоном. Подобная разница в действии была отмечена рядом авторов. Так, Е. А. Шляхова (1968) сообщала, что дитилин вызывает значительное снижение количества АТФ в мышцах по сравнению с диплацином (препаратом антидеполяризующего типа действия).

М. И. Гринев с соавт. (1969) также отмечал большее нарушение процессов биологического окисления дитилином по сравнению с диплацином. Abood L. [1965] объясняет угнетение тканевого дыхания и в особенности окислительного фосфорилирования тем, что деполяризация ткани резко меняет активный транспорт ионов [K^+ и Ca^{++}]. Наибольшее угнетение тканевого дыхания прокураном и разобщение им дыхания и фосфорилирования объясняются, по-видимому, наиболее быстрым и активным проникновением его через клеточную мембрану [Goodman, Gilman A., 1980].

Выводы

1. Деполяризующие и антидеполяризующие миорелаксанты различно влияют на процессы биологического окисления.
2. Дитилин и прокуран — миорелаксанты деполяризующего типа действия — угнетают тканевое дыхание в различных метаболических состояниях; наиболее неблагоприятно действие прокурана, снижающего энергетическую ценность дыхания.
3. Павулон — миорелаксант антидеполяризующего типа действия — практически не влияет на процессы биологического окисления.

ИЗМЕНЕНИЕ ТОРМОЗНОГО ЭФФЕКТА АДРЕНАЛИНА НА ГИГАНТСКИЕ НЕЙРОНЫ МОЛЛЮСКА НА ФОНЕ ГИПОКСИИ

В. В. МАКАРОВ

Саратов

В подавляющем большинстве работ, посвященных изучению механизмов, опосредующих нейрональные эффекты адренотропных веществ, ведущая, а порой и исключительная роль отводится их влиянию на пассивные или активные мембранноионные процессы нервных клеток. Однако общеизвестные фак-

ты о влиянии норадреналина и в большей степени адреналина на катаболизм глюкозы и исключительно важное значение последнего в функционировании нервных клеток указывают на возможность реализации нейрональных эффектов адренотропных веществ через их вмешательство в углеводный обмен нервных клеток. Это предположение ранее было высказано Лабори, допускающим, в частности, что гиперполяризующее действие адреналина опосредуется через активацию пентозного пути [Лабори, 1974].

Уточнению этой стороны вопроса в механизме тормозного эффекта адреналина на нервные клетки и посвящена настоящая работа.

Методы исследования. Эксперименты проводились на гигантских нейронах легочного моллюска Limnaea stagnalis с использованием ранее описанного метода микроэлектродной внутриклеточной регистрации с прямой стимуляцией тестируемого нейрона [Бендер К. И., Макаров В. В., 1977]. Применяемые кристаллические препараты — адреналина гидротартрат и гидросульфит натрия ($Na_2S_2O_4$) растворялись в физиологическом растворе непосредственно перед предстоящей перфузией этими растворами ганглия. Гипоксия создавалась посредством перфузии ганглия $1 \cdot 10^{-3}$М раствором гидросульфита натрия, используемого в качестве эффективного поглотителя кислорода [Сыркина П. Е., 1956]. Предварительно микрометодом Аструпа было установлено, что в данной концентрации гидросульфит натрия практически полностью поглощает имеющийся в растворе кислород. В остальном техника эксперимента была идентична ранее использованной [Макаров В. В., 1980].

Результаты и их обсуждение. Для выяснения возможности опосредования пентозным путем адреналининдуцируемой гиперполяризации представлялось целесообразным исследование последней на фоне гипоксии. При этом руководствовались следующими соображениями. Если адреналининдуцируемая гиперполяризация нейронов обусловлена только активацией пентозного пути, являющегося анаэробным процессом окисления глюкозы, то тогда на фоне гипоксии должно произойти увеличение гиперполяризующего, т. е. тормозного, эффекта адреналина на нервные клетки. Это обусловлено тем, что активность пентозного пути в основном находится в прямопропорциональной зависимости от соотношения НАДФ+/НАДФН, т. е. окисленной формы НАДФ к восстановленной [Великий Н. Н., Пархомец П. К., 1976; Великий Н. Н., Халмурадов А. Г., Пархомец П. К., 1978]. Поскольку же за восстановление НАДФ ответственны, в частности, два пути (трансгидрирование и карбоксилирование с последующим декарбоксилированием), конт-

ролируемые энергозависимыми митохондриальными системами [Мецлер, 1980], то, очевидно, что гипоксия, угнетая последние, будет приводить к увеличению отношения окисленной формы НАДФ к восстановленной. Указанное, естественно, должно обусловить повышение активности двух первых лимитирующих стадий пентозного пути — дегидрирование глюкозо-6-фосфата и 6-фосфоглюконата.

Согласно поставленной задаче первоначально было проведено исследование реакции гигантских нейронов на гипоксию, создаваемую перфузией ганглия $1 \cdot 10^{-3}$ М раствором гидросульфита натрия (7 опытов). Установлено, что перфузия ганглия $1 \cdot 10^{-3}$ М раствором гидросульфита натрия вызывает деполяризацию нервных клеток, которая у различных нейронов через 5—15 мин достигала своего максимума и составляла 5—13 мВ. После этого у одних нервных клеток мембранный потенциал относительно стабилизировался, а у других наблюдалась реполяризация нейрональной мембраны. Обычно провоцируемая гипоксией деполяризация нервных клеток сопровождалась повышением их спонтанной активности. Причем первоначально увеличение спонтанной активности следовало за развитием деполяризации, а затем происходило ее уменьшение вплоть до полного исчезновения у некоторых нервных клеток. На этом фоне при прямом тестировании нервных клеток было зарегистрировано снижение в среднем на 8% амплитуды потенциала действия ($p < 0{,}05$), на 20% порогового деполяризующего тока и критического уровня деполяризации мембраны (соответственно $p < 0{,}01$ и $p < 0{,}01$). Помимо этого, отмечалось повышение примерно на 7% ($p < 0{,}05$) входного сопротивления нервных клеток, которое более отчетливо проявлялось при искусственном возвращении мембранного потенциала к уровню, зарегистрированному в исходном состоянии.

Замена перфузии ганглия $1 \cdot 10^{-3}$ М раствором гидросульфита натрия физиологическим раствором приводила к практически полному восстановлению регистрируемых нейрональных параметров за исключением амплитуды потенциала действия, которая обнаруживала тенденцию к уменьшению. Как правило, время отмывания ганглия физиологическим раствором, необходимое для восстановления функциональной активности нервных клеток, было тем больше, чем длительнее осуществлялась предварительная перфузия ганглия раствором гидросульфита натрия.

Таким образом, результаты данной серии экспериментов показали, что по основным качественным проявлениям реак-

ция нейронов на гипоксию, вызываемую данным способом, сходна с таковой на гипоксию, достигаемую замещением кислорода в перфузионном растворе инертными газами [Богомолец В. И., 1979; Самойлов М. О. и соавт., 1981; Coyer и соавт., 1981]. На основании этого избранная модель гипоксии была использована для последующего исследования тормозного эффекта адреналина на нервные клетки на фоне гипоксии. При этом хорошая «отмываемость» вызываемых гипоксией эффектов делала возможным последующий контроль тормозного эффекта адреналина на фоне перфузии ганглия физиологическим раствором, позволяющим отдифференцировать эффекты, возможно предвносимые альтерирующим влиянием микроэлектрода на нервные клетки.

Исследование тормозного эффекта адреналина на фоне гипоксии обнаружило его существенное изменение по сравнению с таковым на интактных нейронах (8 опытов). Так, после достижения максимума и относительной стабилизации деполяризации, вызываемой гипоксией, аппликация адреналина в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М или $1 \cdot 10^{-4}$ М вызывала гиперполяризацию, амплитуда которой составляла в среднем 48% ($p < 0{,}002$) от зарегистрированной на интактных нейронах. Кроме того, происходило значительное увеличение времени достижения максимума адреналининдуцируемой гиперполяризации, которое на различных нейронах возрастало в 2—4 с лишним раза, а в среднем — в 2,7 раза ($p < 0{,}001$). Также отмечено уменьшение на 38% ($p < 0{,}01$) адреналининдуцируемого падения входного сопротивления нейронов, снижение на 28% ($p < 0{,}02$) порогового деполяризующего тока и на 29% ($p < 0{,}02$) критического уровня деполяризации по сравнению с зарегистрированными на фоне тормозного эффекта адреналина до гипоксии. При этом особого внимания заслуживает тот факт, что на нейронах, у которых гипоксия более выраженно противодействовала адреналининдуцируемому падению их входного сопротивления, наблюдалось и более существенное угнетение адреналиновой гиперполяризации.

После отмывания ганглия физиологическим раствором аппликация адреналина в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М или $1 \cdot 10^{-4}$ М обнаруживала восстановление тормозного эффекта адреналина, которое, однако, не было полным. Так, амплитуда адреналиновой гиперполяризации значительно возрастала по сравнению с таковой на фоне гипоксии, но не достигала величины, зарегистрированной на интактном нейроне. В отличие от амплитуды адреналиновой гиперполяризации время, необходи-

мое для достижения ее максимального значения, оставалось существенно увеличенным.

Несмотря на неполное восстановление тормозного эффекта адреналина после отмывания ганглия физиологическим раствором, считаем возможным заключить, что его изменение на фоне гипоксии обусловлено последней, а не является следствием альтерирующего влияния микроэлектрода на нейроны или же их переживанием.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что тормозной эффект адреналина на гигантские нейроны угнетается на фоне гипоксии. Последнее, с учетом посылки для данной серии экспериментов, позволяет прийти к выводу что активация пентозного пути если и имеет место, то не является определяющим, ведущим фактором в механизме формирования тормозного эффекта адреналина на нервные клетки. Очевидно, в данном случае это заключение распространяется и в отношении анаэробной части гликолиза. Поскольку если бы последний опосредовал тормозное действие адреналина на нейроны, то повышение его активности при гипоксии — эффект Пастера — также должно было бы привести к увеличению тормозного эффекта адреналина, т. е. обратное наблюдаемому.

Правда, неполное угнетение тормозного эффекта адреналина, т. е. его оставшаяся часть на фоне гипоксии, не позволяет при данной постановке эксперимента полностью исключить возможность участия пентозного пути и гликолиза в механизме формирования адреналиновой гиперполяризации. Так, например, остаточную на фоне гипоксии адреналиновую гиперполяризацию можно интерпретировать как следствие неполного угнетения аэробных процессов, так и как результат участия в ее формировании пентозного пути и (или) гликолиза. Однако мы склонны считать, что большее значение имеет первое. Основанием для этого являются результаты ранее проведенного исследования [Бендер К. И., Макаров В. В., 1978], указывающие на первопричинность в механизме формирования адреналиновой гиперполяризации на уровне мембранно-ионных процессов повышения пассивной калиевой проницаемости. В данном исследовании также отмечена взаимосвязь между способностью гипоксии препятствовать адреналининдуцируемому падению входного сопротивления нейронов, являющегося следствием повышения мембранно-ионной проницаемости, и угнетать адреналиновую гиперполяризацию. Кроме того, также отмечалось, что при гипоксии обнаруживается мембранно-

стабилизирующий эффект, проявляющийся в увеличении входного сопротивления нейронов. Это в свою очередь позволяет думать, что угнетение гипоксией тормозного эффекта адреналина хотя бы отчасти реализуется на уровне процессов, контролирующих калиевую проницаемость нейрональной мембраны. А поскольку остаточной адреналиновой гиперполяризации на фоне гипоксии всегда сопутствовало снижение входного сопротивления нейронов, то можно полагать, что неполное угнетение тормозного эффекта адреналина обусловлено в данном случае неполным угнетением аэробных процессов.

ОСОБЕННОСТИ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА ПРОЦЕССЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

Т. А. АНДРОНОВА, К. А. КУЗЬМИНА

Саратов

Анализ литературы свидетельствует, что на сегодня нет единой точки зрения о характере влияния различных катехоламинов и функциональной активности симпато-адреналовой системы на процессы пролиферации. По данным одних авторов, адреналин и возбуждение симпатической нервной системы угнетали пролиферативные процессы в эпителии роговицы глаза, языка, кожи и кишечника [Суворова Л. В., 1956; Алов И. А., 1957; Богоявленская Н. В., Доброхотов В. Н., 1958; Епифанова О. А. и Чумак М. Г., 1963; Рябуха А. К., 1958; Доброхотов В. Н. и Валвас В. С., 1974; Лагучев С. С., 1964]. В опытах других авторов [Бузников Г. А., 1966, 1967; Франкурт О. С., 1968; Никольская Г. Н., 1973; Mc Manus, Whitfield, Goudale, 1971] адреналин и норадреналин оказывали стимулирующее влияние на процессы пролиферации клеток различных тканей. П. А. Вундер и В. П. Вундер [1973] наблюдали усиление регенерационной гипертрофии печени крыс после резекции 70% ее массы в условиях повторного введения адреналина в сочетании с теофиллином.

Разноречивость мнений о характере действия катехоламинов на процессы пролиферации в определенной степени можно связать с наличием в разных тканях и органах неоднозначных по своей функциональной значимости рецептивных субстанций, определяющих в значительной степени характер ответной

реакции органа на соответствующие биологически активные вещества. Данное предположение нашло свое подтверждение в ранее опубликованных нами работах [Вундер П. А. и др., 1976; Андронова Т. А., 1980, 1981]. В опытах на белых крысах с резецированной печенью было показано, что раздельное введение адреностимуляторов или блокаторов вызывало неоднозначный эффект: блокатор β-адренорецепторов — пропранолол и активатор α-адренорецепторов — мезатон стимулировали митотическую активность гепатоцитов регенерирующей печени, α-адреноблокатор — фентоламин и β-адреностимулятор — изадрин, наоборот, угнетали ее.

Представляло интерес выяснить, обладают ли перечисленные фармакологические регуляторы функциональной активности α- и β-адренорецепторов потенцирующим и депотенцирующим эффектом на пролиферативные процессы в регенерирующей печени при их сочетанном применении.

Методы исследования. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200—250 г. У всех животных удаляли около 70% массы печени. Опытным группам животных через 24 часа после резекции печени внутрибрюшинно вводили или один из фармакологических препаратов (фентоламин и пропранолол по 20 мг/кг; мезатон и изадрин по 0,2 мг/кг), или их комбинации. Контрольным животным в те же сроки инъецировали физиологический раствор (табл. 1). Спустя 6 часов после введения препарата, т. е. через 30 часов после операции, животных декапитировали. Ранее нами было показано, что в эти сроки эффект фармакологического препарата на процессы пролиферации в печени достаточно выражен [Андронова Т. А., 1980, 1981].

Готовили гистологические препараты печени (фиксация в жидкости Карнуа, заливка в парафин, проведение через ряд спиртов, окраска гематоксилином). В каждом препарате просматривали не менее 6000—9000 клеток при увеличении микроскопа в 630 раз. О степени митотической активности судили по величинам митотического индекса (в промилле), коэффициента фаз (отношение суммы профаз и метафаз к сумме анафаз и телофаз и количеству двуядерных клеток (в процентах).

Результаты исследований и их обсуждение. Как следует из табл. 1, раздельное введение животным с резецированной печенью α-адреностимулятора — мезатона или β-адреноблокатора — пропранолола вызывает однотипную реакцию — усиливает пролиферативные процессы в печени, о чем свидетельствует увеличение митотического индекса и коэффициента фаз, при одновременном отсутствии изменений процента двуядерных клеток. Стимулирующий эффект пропранолола на процессы регенерации в печени более выражен, чем мезатона.

Раздельное введение животным изадрина (β-адреностимулятора) или фентоламина (α-адреноблокатора) в основном

Таблица 1

Влияние раздельного и сочетанного введения блокаторов и стимуляторов адренорецепторов на митотическую активность регенерирующей печени ($n=11$)

№ п/п	Исследуемое вещество	Митотический индекс, %	Коэффициент фаз	Двуядерные клетки
	Контроль (гепатэктомия+физ. р-р)	13,57+0,86	2,56+0,12	2,75+0,21
1	Мезатон	19,81+2,04 $P<0,025$	3,29+0,16 $P<0,005$	2,88+0,20 $P>0,5$
2	Пропранолол	29,21±2,91 $p<0,001$	4,06±0,22 $p<0,001$	2,63±0,24 $p>0,5$
3	Пропранолол+ +мезатон	23,01+0,86 $p<0,001$	3,38+0,31 $p<0,025$	2,30+0,13 $p>0,05$
4	Изадрин	14,84+1,19 $p>0,5$	1,54+0,09 $p<0,001$	4,13+0,22 $p<0,001$
5	Фентоламин	8,40+0,81 $p<0,001$	1,23+0,11 $p<0,001$	2,76+0,16 $p>0,5$
6	Изадрин+фентоламин	13,54+0,69 $p>0,5$	0,79+0,06 $p<0,001$	4,27−0,41 $p<0,005$

Всего в работе использовано 80 белых крыс. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики по Р. Стьюденту. Для вычисления ошибок средних величин были использованы таблицы Р. Б. Стрелкова [1966].

угнетает процессы пролиферации в регенерирующей печени. Однако для каждого вещества имеется своя специфика. Под влиянием изадрина митотический индекс остается на уровне контроля, резко снижается коэффициент фаз и увеличивается процент двуядерных клеток. Фентоламин снижает митотический индекс и коэффициент фаз, не влияя на количество двуядерных клеток.

Таким образом, изменение функционального состояния адренорецепторов с помощью фармакологических препаратов, вводимых через 24 часа после операции, т. е. на фоне пролиферации в резецированной печени, отражается на митотической

активности гепатоцитов. При этом направленность эффекта препарата на регенерационную активность печени зависит от его точки приложения: α-адреностимулятор — мезатон и β-адреноблокатор — пропранолол активируют, а β-адреностимулятор — изадрин и α-адреноблокатор — фентоламин угнетают процессы пролиферации. Обращает на себя внимание, что усиление пролиферации в печени наиболее проявляется в условиях блокады β-адренорецепторов, а угнетение — на фоне блокады α-адренорецепторов.

При введении животным с резецированной печенью одномоментно двух активаторов процессов пролиферации, но с разной точкой приложения действия — мезатона и пропранолола, так же как и при раздельном их введении, митотическая активность печени возрастает. При этом направленность изменений митотического индекса, коэффициента фаз и количества двуядерных клеток в печени аналогичны изменениям при раздельном введении каждого препарата. Но уровень изменений перечисленных показателей не превышает уровня, наблюдаемого при введении одного мезатона. Таким образом, при сочетанном введении двух стимуляторов пролиферативных процессов в печени потенцирующий эффект не наблюдается.

Сочетанное введение крысам с регенерирующей печенью двух ингибиторов процессов пролиферации — изадрина и фентоламина, обладающих неоднозначной точкой приложения, не дало ожидаемого нами дальнейшего снижения митотического индекса и увеличения количества двуядерных клеток. Произошло лишь снижение коэффициента фаз. При этом характер изменений изучаемых показателей в большей мере сходен с изменениями, возникающими под влиянием одного изадрина: митотический индекс и процент двуядерных клеток остаются на уровне, характерном для изадрина, лишь коэффициент фаз снижается до уровня, наблюдаемого при введении фентоламина.

Таким образом, в условиях сочетанного введения фармакологических регуляторов активности адренорецепторов, обладающих при раздельном применении разнонаправленным влиянием на процессы регенерации печени, общий тип действия комбинации препаратов на митотическую активность в основном сохраняется, но потенцирования эффектов не наблюдается. При сочетанном введении препаратов, как правило, суммарный эффект на регенерационную активность печени проявляет сходство с действием лишь одного вещества: сочетанное введение активаторов пролиферативных процессов в печени —

мезатона и пропранолола — аналогично эффекту мезатона — α-адреностимулятора; сочетанное введение ингибиторов — изадрина и фентоламина напоминает действие одного изадрина — β-адреностимулятора.

Таким образом, анализ результатов опытов подтвердил ранее сделанный нами вывод, что стимуляция пролиферативных процессов в регенерирующей печени связана с функцией α-адренорецепторов [Вундер В. П. и соавт., 1976; Андронова Т. А., 1980, 1981].

Отсутствие эффекта потенцирования при сочетанном введении активаторов и ингибиторов пролиферативных процессов в печени можно объяснить тем, что фармакодинамика их неоднозначна — они оказывают влияние на разные по своей функции адренорецепторы. Суммируя результаты всех серий опытов, можно заключить, что интенсивность пролиферативных процессов регенерирующей печени в значительной степени зависит от функционального состояния адренорецепторов.

ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРОВ И СТИМУЛЯТОРОВ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ НА ДИУРЕЗ ПОСЛЕ ВОДНОЙ НАГРУЗКИ У КРЫС

П. А. ВУНДЕР, М. И. ФЕФЕР, Т. Г. АНИЩЕНКО, М. Д. СМЕТАНИНА

Саратов

Известно, что в условиях водной нагрузки наступает обильный диурез, обусловленный торможением секреции антидиуретического гормона — АДГ [Guzek, Lesnik, 1968]. Так обеспечивается выведение излишка воды из организма. Нами было показано [Вундер П. А. с соавт., 1978], что инъекция фентоламина — блокатора α-адренорецепторов за 1 час до водной нагрузки задерживает диурез у крыс в первые несколько часов. Имеются указания на антидиуретическое действие феноксибензамина [Bridges, Thorn, 1976]. На основании этих данных можно было бы предположить, что усиление диуреза после водной нагрузки — следствие проявления активности α-адренорецепторов, в норме тормозящих секрецию АДГ. Если так, то можно ожидать, что стимуляция α-адренорецепторов мезатоном приведет к повышению диуреза. Представляло интерес выяснить, как повлияет на полиурию после водной нагрузки блокада и стимуляция β-адренорецепторов. Предшест-

вующие наши ориентировочные опыты привели нас к заключению, что блокада β-адренорецепторов пропранололом не оказала существенного влияния на течение полиурии у крыс [Вундер П. А. с соавт., 1978].

Целью настоящей работы было изучение влияния блокады и стимуляции α- и β-адренорецепторов на диурез после водной нагрузки.

Методы исследования. Для опыта брали белых беспородных крыс-самцов со средней массой тела 250—300 г. Всем животным с помощью зонда в желудок вводилась водопроводная вода, нагретая до 37°, из расчета 5% к массе тела. Крысы помещались в индивидуальные обменные клетки. Диурез учитывался каждые 30 мин на протяжении 4 ч. Фармакологические препараты вводились однократно внутрибрюшинно за час до водной нагрузки в следующих дозах: фентоламин — 10 мг/кг. и 20 мг/кг, пропранолол — 20 мг/кг, мезатон и изадрин в дозах 0,2 и 2,0 мг/кг. В двух опытах испытывалось действие двукратного введения мезатона и изадрина в дозе 2 мг/кг, причем первая инъекция производилась непосредственно перед водной нагрузкой, вторая через 30 минут после нее. Моча, взятая за вторую и третью тридцатиминутки, прошедшие после водной нагрузки, исследовалась на содержание креатинина. Параллельно концентрация креатинина определялась и в крови, взятой у крыс к концу второго тридцатиминутного периода. Лишь в тех опытах, в которых наблюдался антидиурез, мочу и кровь брали позже — через 2,5 и даже 3 ч после водной нагрузки. На основе определения клиренса эндогенного креатинина и концентрационного индекса креатинина вычислялись клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция воды.

Результаты и их обсуждение. Влияние фентоламина и мезатона на диурез у гидратированных крыс. Обе дозы фентоламина вызвали четкое антидиуретическое действие, что подтвердило наши прежние данные [Вундер П. А. с соавт., 1978]. Так, этот блокатор в дозе 10 мг/кг полностью задержал выделение мочи в первые 1,5 ч после водной нагрузки, а за последующие 30 мин уменьшил выделение мочи в несколько раз. Большая доза (20 мг/кг) оказала еще более длительное антидиуретическое действие — моча не выделялась на протяжении 3 ч, несмотря на водную нагрузку. За 4 ч наблюдения в группе крыс, получавших фентоламин в этой дозе, выделилось мочи всего 7,3% от объема введенной воды. В контрольной же группе — 82% (табл. 1). Как показал анализ, проведенный через 2,5 ч после водной нагрузки, когда началось только выделение мочи, фентоламин (10 мг/кг) вызвал увеличение клубочковой фильтрации. Однако значительно увеличился и индекс концентрации креатинина, что указывало на усиление всасывания воды в канальцах. Реабсорбция воды, выраженная в миллилитрах, повысилась в 3,2 раза, что и обусловило

Таблица 1

Влияние блокаторов и стимуляторов α-адренорецепторов на диурез после водной нагрузки в процентах от введенного объема воды за каждые 30 мин

Характер воздействия	Время, прошедшее после водной нагрузки, ч								Всего выделено мочи за 4 ч, %
	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	
1. Контроль	0	15,4±3,3	25,3±3,8	18,6±2,9	13,1±2,6	5,8±1,3	1,4±0,8	2,4±1,0	82±3,8
2. Фентоламин 10 мг/кг $P_{2,1}$	0	0	0	1,8±0,9 <0,001	9,1±3,1 >0,1	13±3,5 >0,05	19,3±2,4 <0,001	12+0,9 <0,001	55,2±8,0 <0,01
3. Фентоламин 20 мг/кг $P_{3,1}$	0	0	0	0	0	0	3,4±1,5	3,9±1,4	7,3±2,2 <0,001
4. Контроль	9,5±2,0	29,2±5,9	18,8+3,3	11,2±2,1	1,7±1,7	2,5±2,0	0	7,3±2,2	80,2±8,0
5. Метазон 2 мг/кг $P_{5,4}$	15,7±3,4 >0,05	33,8±3,7	12,0±2,9 >0,05	5,6±1,8 >0,05	3,2±2,3	0	0	0,8±1,0	71,0±5,9 >0,05
6. Контроль	4,3±1,2	24,7±3,1	17,4±2,3	8,6±1,9	4,3±1,7	4,8±1,5	1,7±1,1	3,1±2,0	67,9±4,2
7. Мезатон 0,2 мг/кг $P_{7,6}$	7,8±3,9	29,8±5,5	12,0±3,0	6,0±2,4	6,4±1,8	0,8±0,9	0,5±0,6	2,1±1,0	65,6±6,8 >0,05

Продолжение таблицы 1

Характер воздействия	Время, прошедшее после водной нагрузки, ч								Всего выделено мочи за 4 ч, %
	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	
8. Контроль	4,1±4,4	9,2±5,1	24,4±3,2	27,5±6,7	5,3±2,2	3,8±2,4	0	2,4±2,5	76,7±6,7
9. Мезатон*, двухкратное введение по 2 мг/кг	14,0±3,8	14,1±3,1	7,4±2.8	1,5±1,0	3,6±3,8	5,5±1,7	3,7±2,1	2,1±2,2	51,9±9,2
$P_{8,9}$	>0,05		<0,01	<0,01					<0,05

* Примечание: первая инъекция — непосредственно перед водной нагрузкой, вторая — через 30 мин после нее. В каждой группе по 10 животных.

антидиуретический эффект. Канальцевая реабсорбция воды достигла 95,05% против 80,2% в контроле. Сказалось, по-видимому, усиление выделения АДГ.

Мезатон в дозе 0,2 мг/кг не вызвал существенных изменений в течении диуреза после водной нагрузки. Разовое введение мезатона в дозе 2 мг/кг также не повлияло существенно на течение полиурии. Лишь общее количество мочи, выделенное за 4 ч, было несколько меньше, чем в контроле (71,0% против 80,2%). Это различие, однако, оказалось недостоверным ($p > 0,05$).

Обе дозы мезатона не повлияли ни на клубочковую фильтрацию, ни на канальцевую реабсорбцию. Двукратное введение мезатона по 2 мг/кг — непосредственно перед водной нарузкой и повторно через 30 мин после нее — вызвало заметное повышение числа крыс, у которых началось выделение мочи уже через 30 мин после первой инъекции мезатона. Так, в контрольной группе экскреция мочи началась у 7,1 % особей, в группе же крыс, получивших непосредственно перед водной нагрузкой мезатон, — у 86,6% животных. Средний процент выведения мочи за первые 30 мин был также выше в опытной группе, хотя статистически недостоверно. Через 1,5 и 2 ч после водной нагрузки или первого введения мезатона наблюдалось достоверное уменьшение диуреза (табл. 1, группы 8 и 9). В дальнейшем величины диуреза были такими же, как в контроле. Все же за 4 ч наблюдения животные, получившие мезатон, выделили значительно меньше мочи по сравнению с контрольными ($51,9 \pm 9,2$ против $76,7 \pm 6,7\%$ в контроле; $p < 0,05$).

Изучение функции почки через 1,5 ч после водной нагрузки (моча для исследования бралась за вторую и третью тридцатиминутки) показало падение клубочковой фильтрации ($p < 0,05$), что можно связать с началом развития антидиуретического действия мезатона.

Влияние пропранолола и изадрина на диурез после водной нагрузки. Пропранолол достоверно уменьшил диурез в течение первого часа после водной нагрузки (16,1% против 29,0% в контроле, $p < 0,05$). Однако в дальнейшем диурез не отличался от контроля (табл. 2). Общий объем выделенной за 4 ч мочи был близок к контрольным величинам — $61,5 \pm 4,9\%$ против $67,9 \pm 4,2\%$ в контроле ($p > 0,05$).

Как показало исследование почечной функции, у крыс в первые 1,5 ч после введения блокатора достоверно увеличились концентрационный индекс креатинина и процент канальцевой реабсорбции [$89,1 \pm 2,11\%$ против $80,3 \pm 1,63\%$ в контро-

ле ($p<0,01$)], что согласуется с уменьшением степени полиурии, которое вызывал пропранолол в этот же период. Обзидан увеличил также и клубочковую фильтрацию, но этот эффект был статистически недостоверным.

Изадрин (2 мг/кг) вызвал в первый час после водной нагрузки существенное уменьшение степени полиурии. Однако позже, через 1,5 ч после водной нагрузки, произошло усиление полиурии. За 4 ч было выделено 95,5% от введенной воды, в контрольной группе — 67,9% ($p<0,001$). Меньшая доза изадрина (0,2 мг/кг) не вызвала начального уменьшения диуреза, а скорее обусловила тенденцию к некоторому повышению ($p>0,05$). За 4 ч наблюдения объем выделенной мочи также значительно превышал диурез в контроле ($p<0,01$).

Двукратное введение изадрина по 2 мг/кг, значительно приближенное по времени к водной нагрузке, вызвало антидиурез в течение первого часа после гидратации и низкий диурез в течение второго часа. В дальнейшем отделение мочи повысилось так, как происходит в норме через 1,5—2 ч после водной нагрузки. За 4 ч выделилось $65,1\pm11,1\%$ к объему введенной воды, что не отличалось достоверно от контрольной величины ($76,7\pm6,7\%$, табл. 2).

Анализ почечной функции показал, что повторное введение изадрина на фоне водной нагрузки достоверно увеличило клубочковую фильтрацию ($p<0,001$) и концентрационный индекс креатинина ($p<0,001$). Канальцевая реабсорбция воды повысилась с $69,1\pm3,2\%$ до $85,3\pm3,58$ ($p<0,001$), что, по-видимому, обусловило антидиуретическое действие изадрина, наблюдавшееся в этом опыте.

Обсуждение. Подводя итог, мы можем констатировать, что из всех использованных нами блокаторов адренорецепторов наибольшее воздействие на течение полиурии после водной нагрузки оказал фентоламин. Этот блокатор вызвал четкое и весьма длительное антидиуретическое действие, тормозя, а позже ослабляя реакцию почек на гидратацию. Фентоламин вызвал усиление как клубочковой фильтрации, так и канальцевой реабсорбции. Последний процесс был особенно резко выражен, что и обусловило антидиуретический эффект. В основе этого эффекта лежит, по-видимому, усиление секреции АДГ. Стимуляция выделения вазопрессина под влиянием фентоламина была обнаружена у собак [Горпинченко Е. И., 1980].

Пропранолол также усилил канальцевую реабсорбцию воды. Однако его влияние на течение полиурии на протяжении четырех часов было намного слабее и короче, чем у фентола-

Таблица 2

Влияние блокаторов и стимуляторов β-адренорецепторов на диурез после водной нагрузки в процентах от введенного объема воды за каждые 30 мин.

Характер воздействия	Время, прошедшее после водной нагрузки, ч								Всего выделено мочи за 4 ч, %
	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	
1. Контроль	4,3±2,0	24,7±3,1	17,4±2,3	8,6±1,9	4,3±1,7	4,8±1,5	1,7±1,1	3,1±2,0	67,9±4,2
2. Пропранолол 20 мг/кг $P_{2,1}$	1,1±0,1 <0,05	15,0±3,0 <0,05	21,5±3,2	11,9±1,4	4,0±1,0	4,2±2,4	1,4±1,0	2,4±1,0	61,5±4,9
3. Изадрин 2 мг/кг $P_{3,1}$	0	4,2±2,7 <0,001	33,1±6,8 <0,05	19,1±4,7 >0,05	13,6±4,6 >0,05	7,6±2,8	12,3±2,8 <0,01	4,3±1,9	95,5±5,7 <0,001
4. Изадрин 0,2 мг/кг $P_{4,1}$	6,3±2,9	31,9±5,6 >0,05	23,8±3,8 >0,05	13,9±3,1 >0,05	4,4±1,6	3,4±2,0	3,2±1,9	1,0±0,9	88,3±5,2 <0,01
5. Контроль	4,1±4,4	9,2±5,1	24,4±3,2	27,5±6,7	5,3±2,2	3,8±2,4	0	2,4±2,5	76,7±6,7
6. Изадрин*, двукратное введение по 2 мг/кг $P_{6,5}$	0	0	0,6±0,4 <0,001	1,7±1,0 <0,01	9,2±3,8	20,4±5,3 <0,01	14,7±5,1 <0,01	18,5±5,7 <0,05	65,1±11,1 >0,05

* Первая инъекция — непосредственно перед водной нагрузкой, вторая — через 30 мин после нее.
В каждой группе по 10 животных.

мина. Возможно, что блокада, вызываемая фентоламином, в наших опытах длилась дольше, чем блокада, обусловленная пропранололом. Увеличение обзиданом канальцевой реабсорбции, которое мы наблюдали через 2,5 ч после введения блокатора, возможно, также связано с выделением АДГ. Усиление секреции АДГ под влиянием пропранолола наблюдали в опытах на крысах [Guzek, Janus, 1980] и на собаках [Е. И. Горпинченко, 1980].

Таким образом, приходится внести поправку в наши прежние представления о том, что обзидан не влияет на секрецию АДГ. К такому мнению мы пришли ранее лишь на том основании, что пропранолол не давал столь выраженного и продолжительного торможения полиурии после водной нагрузки, как это делал фентоламин.

В опытах, в которых применялось разовое введение мезатона за 1 ч до водной нагрузки, не удалось обнаружить существенного влияния агониста ни на течение диуреза, ни на почечную функцию. Лишь двукратное воздействие мезатоном, значительно приближенное по времени к водной нагрузке, выявило своеобразный эффект. В 1-й час после водной нагрузки обнаружилась тенденция к повышению диуреза, а позже — к его падению, что обусловило достоверное уменьшение выделения мочи за 4 ч наблюдения.

Как мы могли убедиться, изадрин в зависимости от дозы и времени воздействия также вызывал то выраженное повышение диуреза (разовое введение препарата за 1 ч до водной нагрузки в дозах 0,2, 2,0 мг/кг), то значительный антидиурез (опыты двукратного введения изадрина в дозе 2 мк/кг).

Наши данные по ряду моментов расходятся с результатами экспериментов, проведенных Е. И. Горпинченко [1976, 1980]. Так, этот автор пришел к заключению, что фентоламин не влияет на клубочковую фильтрацию, усиливая лишь канальцевую реабсорбцию [1980], а большие дозы изадрина понижают диурез, повышая канальцевую реабсорбцию воды, не меняя клубочковую фильтрацию. В наших же опытах фентоламин и двукратное введение изадрина в дозе 2 мг/кг повышали не только реабсорбцию воды, но и клубочковую фильтрацию.

Нужно, однако, отметить, что прямое сопоставление результатов наших экспериментов и опытов Е. И. Горпинченко затруднительно и не совсем правомерно, поскольку очень различны были методики. Так, в наших опытах были использованы большие дозы фентоламина (20 мг/кг), в опытах названно-

го автора соответственно 1 мк/кг. Изадрин мы вводили однократно внутрибрюшинно или же двукратно, в опытах же Е. И. Горпинченко изадрин инфузировали интравенозно в течение 20 мин. Кроме того, опыты Е. И. Горпинченко проводились на собаках в условиях острого опыта, под хлоралозным наркозом, причем для поддержания фонового диуреза непрерывно интравенозно вводился физиологический раствор. Мы же наши эксперименты проводили на крысах в условиях хронического опыта, причем применяли разовое внутрибрюшинное введение фармакологических агентов. Водная нагрузка также была разовой и осуществлялась путем внутрижелудочкового введения водопроводной воды.

Наконец, в опытах Е. И. Горпинченко действие фармакологических препаратов исследовалось через 10 мин после окончания их введения, в наших опытах — спустя 2—2,5 ч.

Наши опыты с блокадой альфа-адренорецепторов фентоламином и повторной стимуляцией бета-адренорецепторов наводят на мысль, что через альфа-адренорецепторы осуществляется полиурия, а через бета-адренорецепторы — антидиурез. В пользу такого взгляда говорят и данные литературы о диуретическом действии норадреналина — стимулятора α-адренорецепторов [Schrier et al., 1973; Berl, 1974] и антидиуретическом эффекте стимуляции бета-адренорецепторов [Schrier et al., 1972; Горпинченко, 1976]. О способности норадреналина угнетать выделение АДГ говорят опыты Barker et. al. [1971], показавшие, что аппликация норадреналина вызывала у 90% нейронов супраоптического ядра гипоталамуса торможение электрической активности.

Однако с указанной концепцией не согласуется ряд фактов. Как мы видели, двукратное введение мезатона усилило полиурию в течение первого часа после водной нагрузки, в течение же второго часа после водной нагрузки обусловило падение диуреза. Изадрин в дозе 0,2 и 2 мг/кг, введенный за час до гидратации, вызывал у крыс не антидиурез, а повышение мочеотделения. О способности «малых» доз изадрина при длительной интравенозной инфузии повышать диурез у собак говорят и опыты Е. И. Горпинченко [1976]. Наконец, исходя из указанной выше концепции, пропранолол должен был вызывать повышение диуреза. В наших же опытах он обусловливал антидиурез, хотя и не сильный. Об антидиуретическом действии пропранолола говорят и опыты Е. И. Горпинченко [1976] на собаках. Все эти факты не укладываются в рамки концепции, согласно которой антидиурез осуществляется через

β-адренорецепторы, а повышение диуреза — через α-адренорецепторы.

Анализируя возможный механизм продолжительного антидиуретического действия фентоламина и двукратного введения изадрина, можно предположить, что этот эффект является вторичной реакцией, обусловленной падением артериального давления, вызываемого этими препаратами. В пользу такой гипотезы говорят опыты Е. И. Горпинченко [1976, 1978] на собаках.

Результаты наших опытов и приведенные данные литературы приводят к заключению о роли дозы адреномиметика в определении характера реакции почек на водную нагрузку. Немалое значение имеет и время введения фармакологического препарата — инъецируется ли он за 1 ч до водной нагрузки или одновременно с ней. По-видимому, временной интервал определяет концентрацию фармакологического агента в крови и степень сохранения состояния возбуждения адренорецепторов к моменту водной нагрузки.

Нельзя также исключить, что с увеличением времени, прошедшего после инъекции того или иного фармакологического препарата, с ослаблением его действия могут наступить компенсаторные реакции, могущие вызвать реакции, противоположные тем, которые вызывались в начале действия препарата. Все это, конечно, может осложнить реакции организма.

Выводы

1. Реакция почек на водную нагрузку (5% от веса тела) зависит от функционального состояния адренорецепторов.

2. Разовое введение фентоламина за час до водной нагрузки вызывает резко выраженный и продолжительный антидиурез, основанный на значительном усилении канальцевой реабсорбции.

3. Пропранолол в тех же условиях повышает канальцевую реабсорбцию и уменьшает диурез, хотя более слабо, чем фентоламин.

4. Эффект, вызываемый стимуляторами адренорецепторов, в значительной степени определяется дозой препарата, частотой его введения, временем, прошедшим после инъекции, и может выразиться как в повышении полиурии, так и в антидиурезе или в смене этих реакций.

ВЛИЯНИЕ ФЕНТОЛАМИНА НА РАЗВИТИЕ ПОСТТЕПЛОВОГО НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕННОЙ ФУНКЦИИ СЕМЕННИКА

А. Н. МУРАШЕВ

Саратов

Мужские половые железы многих млекопитающих и человека располагаются в мошонке, где температура на несколько градусов ниже, чем в полости тела. Перемещение семенников в полость тела (операция искусственного крипторхизма) или локальный обогрев мошонки вызывают дегенерацию половых клеток. Механизм такого действия повышенной температуры на мужские половые железы окончательно не изучен.

Известно, что в абдоминальных семенниках кровоток уменьшается [Damber et al., 1978]. Ewing, Van Demark [1963] также обнаружили уменьшение кровотока в семенниках кролика при перфузии их в условиях повышенной температуры и снижение содержания глюкозы в них. Было показано также, что срезы семенников, инкубируемые в среде с малой концентрацией глюкозы, при повышении температуры теряют способность к поглощению глюкозы [Ewing, Van Demark, 1963]. Утилизация глюкозы в абдоминальных семенниках снижается [Tepperman, Tepperman, 1950]. Об этом же свидетельствует резкое уменьшение дыхательного коэффициента в тестикулах, находящихся в условиях повышенной температуры [Tepperman et al., 1949]. Мужские половые железы, перемещенные в полость тела, усиленно потребляют кислород [Tepperman et al., 1949], что в условиях сниженного кровотока через такой семенник может привести к гипоксии. Известно, что адреналин тормозит поглощение тканями глюкозы [Walaas, Walaas, 1950; Nusynowitz, 1967]. Можно предположить, что снижение содержания глюкозы и ее утилизации, а также уменьшение кровотока и усиление потребления кислорода в семенниках в условиях температуры выше скротальной являются результатом повышенной реакции ткани таких тестикул на адреналин.

В настоящем исследовании мы попытались снизить предполагаемую повышенную реактивность к адреналину семенников, находящихся в условиях повышенной температуры, используя блокатор альфа-адренорецепторов — фентоламин.

Методы исследования. Опыты были поставлены на 160 половозрелых самцах беспородных белых крыс со средней массой тела 240 г. Эксперимент включал в себя 3 серии опытов. В первой серии под нембуталовым наркозом

проводилась операция искусственного крипторхизма. Фентоламин вводили интраперитонеально за один час до операции в дозе 20 мг/кг и затем ежедневно 2 раза в день по 10 мг/кг внутримышечно. Во второй серии под нембуталовым наркозом осуществляли одночасовой обогрев мошонки путем опускания ее в воду с температурой 41° С. Фентоламин одной группе инъецировали однократно за 1 час до теплового воздействия, другой блокатор вводили так же, как и в первой серии. В третьей серии были использованы локальный обогрев мошонки и однократное введение фентоламина, но нембуталовый наркоз был исключен. Контролем в этих трех сериях служили животные, которые были подвергнуты тем же самым воздействиям, но вместо фентоламина они получали физиологический раствор. Помимо указанных групп в опыте участвовала и группа интактных животных. Все крысы забивались через 7 суток после операции или локального обогрева. О реакции семенников на тепловое воздействие судили по степени падения их веса и по изменению сперматогенного эпителия. Гистологической обработке подвергались семенники крыс первых двух серий эксперимента (фиксатор — Карнуа, заливка в парафин, окраска — гематоксилин-эозин). Вычислялся процент семенных канальцев с различной степенью деструкции сперматогенного эпителия. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием критерия Стьюдента t.

Результаты и их обсуждение. У интактных животных масса семенников составила 1157±69 мг% и 98% семенных канальцев содержали половые клетки разной дифференцировки, расположенные правильными концентрическими рядами, и только 2% канальцев имели слущенные клетки. Масса семенников животных, подвергнутых обогреву, уменьшилась во всех трех сериях эксперимента и составила около 50% от массы семенников интактных крыс, и около половины семенных канальцев этих животных были запустевшими, содержали только сперматогонии и клетки Сертоли.

Как видно из табл. 1, вес семенников крипторхических крыс, получавших фентоламин, достоверно больше веса желез контрольных животных, которые вместо фентоламина получали физиологический раствор. Однако эта разница была небольшой, всего 109 мг%. Семенники животных, которым вводили

Таблица 1

Вес семенников крипторхических животных, получавших фентоламин

№ п/п	Характер группы	Количество крыс	Масса семенников, мг%
1	Крипторхизм	24	580±17
2	Крипторхизм + +фентоламин	29	689±24
			$P_{1,2} < 0,001$

блокатор, содержали больший процент канальцев (29,1±5,6), в которых еще наблюдались хаотично расположенные сперматоциты и сперматиды, в семенниках контрольных крыс таких канальцев было 7,3±2,3%. Запустевших канальцев, содержащих только сперматогонии и клетки Сертоли, в семенниках животных, получавших фентоламин, было 36,9±6,0 процентов, в текстикулах контрольных крыс таких канальцев было несколько больше (46,6±3,8). Этим, по-видимому, и объясняется незначительное увеличение веса семенников крипторхических крыс, получавших фентоламин, т. е. фентоламин вызвал некоторую задержку в освобождении семенных канальцев от погибших половых клеток и не оказал существенного защитного влияния на семенники в условиях повышенной температуры, основной процесс дегенерации протекал, как обычно.

Поскольку повышенная температура в условиях операции искусственного крипторхизма действует постоянно на протяжении многих дней, а фентоламин, хотя и вводился два раза в день, действует какое-то ограниченное время, была проведена вторая серия экспериментов, в которой тепловое воздействие длилось всего один час на фоне предварительно введенного фентоламина.

Таблица 2

Масса семенников крыс, которым под нембуталовым наркозом в течение часа обогревали мошонку водой с температурой 41° С, получавших за час до воздействия фентоламин

№ п/п	Характер группы	Количество крыс	Масса семенников, мг%
1	Локальный обогрев	24	573±30
2	Локальный обогрев+фентоламин	29	629±21 $P_{1,2}>0,05$

В этой серии экспериментов блокатор не оказал влияния на посттепловую дегенерацию семенников. Масса тестикул (табл. 2) и их гистоструктура у животных, получавших фентоламин, были такими же, как у крыс контрольной группы. Аналогичный результат был получен и при многодневном введении блокатора.

Во второй серии опытов тепловое воздействие осуществля-

лось в условиях нембуталового наркоза. Возникло предположение, что нембутал мог помешать защитному действию фентоламина. В связи с этим была поставлена третья серия опытов, в которой локальный обогрев проводили без наркоза. При этом крысы помещались в специальные садки, которые опускались в ванну с водой так, что в воду были погружены только мошонка и хвост. Животные предварительно в течение трех дней без нагрева адаптировались к нахождению в садках. И в этой серии опытов фентоламин не оказал защитного действия на семенники при действии на них повышенной температуры. Масса половых желез крыс, у которых мошонка обогревалась в течение часа водой с температурой 41° С, не отличалась от массы семенников контрольных животных, которым вместо фентоламина вводили физиологический раствор (табл. 3).

Таблица 3

Масса семенников крыс с локальным обогревом мошонки (1 ч при 41° С), получавших за час до воздействия фентоламин

№ п/п	Характер группы	Количество крыс	Масса семенников, мг%
1	Локальный обогрев	12	658 ± 27
2	Локальный обогрев + фентоламин	11	642 ± 45 $P_{1,2} > 0,05$

Таким образом, лишь на модели искусственного крипторхизма фентоламин оказал некоторое защитное действие на семенник, выразившееся в небольшой задержке уменьшения массы тестикул и процесса запустевания семенных канальцев. В опытах с локальным обогревом мошонки мы этого не получили. Вероятно, на действии фентоламина сказался характер обогрева. При переводе в полость тела семенники подвергаются постоянному воздействию температуры, превышающей скротальную на 5° С [Kormano, 1967], при локальном же обогреве тестикулы находились, хотя и кратковременно, при температуре, которая была выше нормальной скротальной на 9° С.

Итак, в условиях искусственного крипторхизма и локального обогрева мошонки фентоламин не мог предотвратить основной процесс дегенерации семенника. По-видимому, адренергический компонент не играет ведущей роли в нарушении

функции мужских половых желез в условиях повышенной температуры. Скорее всего, температура действует прямо на половые клетки, вызывая в них необратимые изменения, ведущие к их гибели. В пользу этого свидетельствуют опыты Lee [1974], в которых было показано, что в половых клетках изолированных семенных канальцев, инкубированных при повышенной температуре, изменяется состояние лизосомальных и цитоплазматических мембран.

ВЛИЯНИЕ ФЕНАМИНА НА АДАПТАЦИЮ К ПЕРЕГРУЗКАМ ГИПОКИНЕЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

С. Л. ФРЕЙДМАН, А. Н. ХЛЕБНИКОВ

Саратов

Ранее нами [Фрейдман С. Л., Хлебников Н. А., 1980] было установлено дозозависимое влияние фенамина на некоторые физиологические и биохимические показатели у белых крыс, подвергнутых строгой 10-суточной гипокинезии. Так как организм при выходе из состояния гипокинезии обязательно будет находиться под воздействием физических нагрузок самой разнообразной интенсивности, то представляло интерес исследовать физиологические параметры сердечной деятельности и показатели биохимического гомеостаза при действии фенамина на гипокинезированных животных, подвергнутых влиянию перегрузок.

Методы исследования. Эксперименты проведены на 200 беспородных белых крысах обоего пола массой 280—340 г. Животные содержались в условиях вивария: корм и воду получали без ограничения. Строгая гипокинезия у животных создавалась помещением их на 10 суток в специальные камеры, ограничивающие движения крыс. Перегрузки у животных воспроизводились на стационарной центрифуге с радиусом плеча 2 м, вектор центробежной силы — грудь — спина. Фенамин вводился крысам внутрибрюшинно в дозах 0,25 мг/кг и 2,5 мг/кг за 30 минут до воздействия перегрузок. В качестве критерия эффективности действия фенамина была избрана устойчивость организма животных к перегрузкам по тесту выживаемости. $ЛД_{50}$ перегрузки в ед, действующей в течение 10 мин, определялась по Литчфелду — Уилкоксону [Беленький М. Л., 1963]. В качестве критерия действия фенамина на гипокинезированных животных, подвергнутых действию перегрузок, были избраны общее состояние животных, динамика массы тела и внутренних органов: сердца, печени, селезенки и правого надпочечника; состояние сердечно-сосудистой системы (по динамике электрокардиографических показателей); кислотно-щелоч-

ное состояние, напряжение кислорода в крови, проницаемость клеточных мембран (по перераспределению электролитов в плазме и эритроцитах); состояние энергообеспечения (по содержанию в крови глюкозы, молочной и пировиноградной кислот); состояние катаболических процессов (по содержанию в крови аммиака); состояние окислительно-восстановительных процессов (по содержанию в крови всех фракций глутатиона); состояние перекисного окисления (по активности каталазы и пероксидазы); о состоянии структуры белка как необходимого условия для проявления каталитической активности ферментов судили по динамике общих, безбелковых и белковых сульфгидрильных групп в крови, а также в тканях сердца, печени и селезенки. Методы исследования описаны в статье С. Л. Фрейдмана и А. Н. Хлебникова [1980]. Результаты экспериментов обработаны статистически. Выводы строятся на основании статистически достоверных различий.

Результаты исследования. Установлено, что перегрузки в 36 ед. вызывают у белых крыс 50% гибели ($ЛД_{50}$). Устойчивость гипокинезированных к возрастающему действию перегрузок снижалась и составляла 27 ед.

Эксперименты проводились при дозированной перегрузке, равной 12 ед. в течение 10 мин, которая не вызывала гибели животных. Обнаружено, что воздействие поперечных перегрузок (12 ед.) в течение 10 мин на гипокинезированных животных на продолжительное время лишало их подвижности. Перегрузки не оказывали существенного влияния на массу тела и внутренних органов белых крыс и оставались на уровне, характерном для животных, не подвергавшихся действию перегрузок.

Однако перегрузки у гипокинезированных животных вызывали выраженную тахикардию, экстрасистолию, бигеминию. Наблюдалось удлинение интервалов PQ и QT, а также увеличение систолического показателя (табл. 1). В отдельных опытах отмечалась брадикардия, смещение сегмента ST выше изолинии, увеличение амплитуды зубцов P, R, T и развитие атриовентрикулярной блокады II—III степени. Действие перегрузок на гипокинезированных животных сопровождалось и существенными изменениями процессов метаболизма (табл. 2). Так, наблюдалось отчетливое снижение напряжения кислорода в крови и тенденция к увеличению напряжения углекислого газа. Развивался метаболический ацидоз в результате накопления в крови органических кислот (молочной и пировиноградной). Указанным изменениям сопутствовало нарастание в крови глюкозы и аммиака. Это сопровождалось увеличением содержания в плазме ионов калия и снижением их в эритроцитах. Распределение в крови ионов натрия претерпевало противоположные изменения. Одновременно в крови возраста-

Таблица 1

Влияние фенамина на электрокардиографические показатели гипокинезированных животных, подвергнутых перегрузкам (в процентах к показателям интактных животных)

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Интактные животные (n=10)	Гипокинезия и перегрузки (n=10)	Гипокинезия+фенамин+перегрузки	
				фенамин в дозе 0,25 мг/кг (n=5)	фенамин в дозе 2,5 мг/кг (n=5)
Число сокращений сердца в 1 мин	M ±m (%)	420,0 20,0 (100%)	456,0 12,0 (108,6%)	430,0 14,0 (102,4%)	584,0* 18,0 (139 %)
Интервал, PQ	M ±m (%)	0,040 0,002 (100%)	0,051* 0,001 (127,5%)	0,046* 0,001 (115 %)	0,049* 0,001 (122,5%)
Интервал, QT	M ±m (%)	0,100 0,002 (100%)	0,082* 0,001 (82 %)	0,090* 0,002 (90 %)	0,144* 0,002 (144 %)
Систолический показатель	M ±m (%)	48,8 5,0 (100%)	55,0 1,2 (112,7%)	47,0 2,0 (96,3 %)	63,0* 2,5 (129,1%)

Примечание. Звездочкой обозначены статистически достоверные изменения.

ло содержание общего, восстановленного и окисленного глутатиона, а также общих, безбелковых и белковых сульфгидрильных групп. Увеличивалось количество сульфгидрильных групп в тканях сердца, печени и селезенки. Повышалась активность каталазы и пероксидазы в крови белых крыс.

Таким образом, воздействие поперечно-направленных перегрузок на гипокинезированных животных характеризовалось углублением гипоксических явлений.

Фенамин в дозах 0,25 мг/кг и 2,5 мг/кг не изменял устойчивости гипокинезированных животных к действию возрастающих перегрузок, среднесмертельные показатели которых соответственно составляли 27 и 25 ед. Исследуемые дозы фенамина не оказывали существенного влияния на массу тела и внутренних органов гипокинезированных белых крыс, подвергнутых действию перегрузок.

Таблица 2

Влияние фенамина на метаболические процессы гипокинезированных животных, подвергнутых перегрузкам (в процентах к показателям интактных животных)

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Интактные животные (n=10)	Гипокинезия и перегрузки (n=10)	Гипокинезия+фенамин++перегрузки: фенамин в дозе 0,25 мг/кг (n=5)	Гипокинезия+фенамин++перегрузки: фенамин в дозе 2,5 мг/кг (n=5)
1	2	3	4	5	6
pO_2, мм рт. ст.	M ±m (%)	95,9 0,4 (100%)	58,3* 1,3 (60,8%)	86,4* 2,7 (90,1%)	68,0* 1,5 (70,9%)
pCO_2, мм рт. ст.	M ±m (%)	36,4 0,9 (100%)	38,0 0,5 (104,4%)	40,4* 0,7 (111 %)	43,4* 1,0 (119,2%)
pH	M ±m (%)	7,396 0,007 (100%)	7,232* 0,005 (97,8%)	7,326* 0,007 (99,1%)	7,234* 0,008 (97,8%)
BE, мэкв/л	M ±m (%)	—1,6 0,4 (100%)	—11,4* 0,4 (712,5%)	—4,6* 0,6 (287,5%)	—9,8* 0,7 (672%)
Калий плазмы, мэкв/л	M ±m (%)	4,92 0,20 (100%)	7,88* 0,30 (159,1%)	7,60* 0,50 (154,5%)	9,80* 0,60 (199,2%)
Калий эритроцитов, мэкв/л	M ±m (%)	85,2 1,5 (100%)	66,0* 2,1 (77,5%)	72,4* 1,6 (85 %)	56,0* 2,6 (65,7%)
Натрий плазмы, мэкв/л	M ±m (%)	140,8 1,4 (100%)	122,3* 2,0 (86,9%)	134,0 5,3 (95,2%)	93,43 7,4 (66,3%)
Натрий эритроцитов, мэкв/л	M ±m (%)	26,9 1,7 (100%)	20,9* 1,2 (152%)	37,9* 2,6 (140,9%)	45,5* 2,3 (169,1%)

9. Заказ 11330

1	2	3	4	5	6
Аммиак, мг%	M ±m (%)	116,2 3,0 (100%)	168,0 14,5 (144,9%)	128,6 4,8 (110,7%)	183,0* 4,8 (157,4%)
Молочная кислота, мг%	M ±m (%)	11,5 0,4 (100%)	16,9* 0,7 (147%)	12,8 1,0 (111,3%)	17,3* 0,8 (150,4%)
Пировиноградная кислота, мг%	M ±m (%)	2,76 0,04 (100%)	4,00* 0,08 (144,9%)	3,14 0,30 (123,3%)	3,42* 0,14 (158,1%)
Глюкоза, мг%	M ±m (%)	112,6 2,0 (100%)	167,5* 3,0 (148,8%)	138,8* 4,9 (123,3%)	178,0* 4,5 (158,1%)
Каталазное число	M ±m (%)	4,98 0,08 (100%)	6,10* 0,32 (122,5%)	6,86* 0,30 (137,8%)	7,84* 0,10 (157,4%)
Активность пероксидазы, с	M ±m (%)	40,0 0,5 (100%)	33,7* 0,4 (115,7%)	34,6* 1,0 (113,5%)	38,6* 0,8 (116 %)
Глутатион общий, мг%	M ±m (%)	38,0 0,6 (100%)	42,0* 1,4 (111,1%)	41,8* 0,6 (110%)	42,6* 0,7 (112,1%)
Глутатион восстановленный, мг%	M ±m (%)	29,0 0,4 (100%)	35,0* 1,5 (120,6%)	30,8* 0,6 (81,1%)	31,0* 0,3 (106,9%)
Глутатион окисленный, мг%	M ±m (%)	9,0 0,5 (100%)	7,0* 0,5 (127,9%)	11,0* 0,3 (122,2%)	11,6* 0,5 (128,9%)
SH-группы крови в КМ/100 мл (общие)	M ±m (%)	1880,0 26,0 (100%)	2405,0* 78,0 (127,9%)	2180,0* 40,0 (116%)	2300,0* 50,0 (122,3%)
SH-группы крови в КМ/100 мл (безбелковые)	M ±m (%)	627,0 16,0 (100%)	1005,0* 69,0 (160,3%)	760,0* 48,0 (121,3%)	730,0* 23,0 (116,4%)

1	2	3	4	5	6
SH-группы крови в КМ/100 мл (белковые)	M ±m (%)	1253,0 17,0 (100%)	1340,0 75,0 (106,9%)	1420,0* 53,0 (113,3%)	1570,0* 48,0 (125,3%)
SH-группы сердца в КМ/100 мл (общие)	M ±m (%)	0,498 0,008 (100%)	0,600* 0,034 (120,5%)	0,560 0,008 (101,6%)	0,586* 0,013 (117,7%)
SH-группы сердца в КМ/100 мл (безбелковые)	M ±m (%)	0,166 0,006 (100%)	0,210* 0,018 (126,5%)	0,190 0,010 (114,5%)	0,188* 0,090 (113,3%)
SH-группы сердца в КМ/100 мл (белковые)	M ±m (%)	0,332 0,001 (100%)	0,390* 0,009 (117,5%)	0,570* 0,008 (171,7%)	0,398* 0,007 (119,9%)
SH-группы печени в КМ/100 мл (общие)	M ±m (%)	0,930 0,010 (100%)	1,200* 0,042 (129%)	1,100 0,080 (118,3%)	1,300* 0,030 (139,8%)
SH-группы печени в КМ/100 мл (безбелковые)	M ±m (%)	0,307 0,010 (100%)	0,470* 0,021 (153,1%)	0,386 0,005 (125,7%)	0,480* 0,050 (156,4%)
SH-группы печени в КМ/100 мл (белковые)	M ±m (%)	0,623 0,010 (100%)	0,730* 0,016 (117,2%)	0,714 0,040 (114,6%)	0,820* 0,040 (131,6%)
SH-группы селезенки в КМ/100 мл (общие)	M ±m (%)	0,616 0,014 (100%)	0,890* 0,034 (144,5%)	0,702* 0,026 (114%)	0,800* 0,040 (129,9%)
SH-группы селезенки в КМ/100 мл (безбелковые)	M ±m (%)	0,204 0,008 (100%)	0,390* 0,016 (191,1%)	0,250* 0.010 (122,5%)	0,284* 0,024 (139,2%)

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
SH-группы селезенки в КМ/100 мл (белковые)	M ±m (%)	0,412 0,007 (100%)	0,500* 0,038 (121,4%)	0,452 0,022 (109,7%)	0,516* 0,020 (125,2%)

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

Фенамин в дозе 0,25 мг/кг в этих же условиях, по данным электрокардиографии, способствовал нормализации числа сокращений сердца, высоты зубцов PQ и QT, а также систолического показателя (табл. 1). При этом в крови возрастало напряжение кислорода, снижалось содержание молочной и пировиноградной кислот, глюкозы. Уменьшались явления метаболического ацидоза и возрастала буферная емкость крови. Фенамин в малой дозе предотвращал нарушения в перераспределении ионов калия и натрия в плазме и эритроцитах белых крыс, а также уменьшал содержание аммиака в крови. У животных возрастали активность каталазы и пероксидазы и количество окисленного глутатиона, содержание восстановленного снижалось. Происходило восстановление количественного соотношения в содержании общих, безбелковых и белковых сульфгидрильных групп в крови и в исследуемых органах, которые, однако, не достигали уровня содержания сульфгидрильных групп интактных животных.

Фенамин в большой дозе (2,5 мг/кг) в условиях перегрузок у гипокинезированных животных способствовал развитию резкой тахикардии, возникновению стойкой экстрасистолии, дальнейшему увеличению интервалов PQ и QT, смещению интервала ST ниже изолинии, снижению вольтажа зубцов P и R, увеличению амплитуды и высоты зубца T, резкому возрастанию систолического показателя (табл. 1). В отдельных опытах возникали значительные нарушения возбудимости миокарда в сочетании с развитием стойкой атриовентрикулярной блокады II—III степени. Влияние фенамина в большой дозе на подопытных животных (табл. 2) характеризовалось некоторым увеличением оксигенации крови, повышением напряжения углекислого газа, нарастанием содержания молочной и пировиноградной кислот, глюкозы и аммиака. Фенамин способствовал уменьшению содержания в эритроцитах и увеличению в плазме ионов калия, а также противоположным пере-

распределениям в крови ионов натрия. В крови животных сохранялись на высоком уровне активность пероксидазы и каталазы, а также содержание всех фракций глутатиона и сульфгидрильных групп крови и тканей сердца, печени и селезенки.

Таким образом, можно заключить, что малая доза фенамина (0,25 мг/кг) при действии на гипокинезированных животных, подвергнутых действию перегрузок, способствует уменьшению выраженности метаболических изменений, которые характерны для сочетанного воздействия на организм гипокинезии и перегрузок. Однако указанные показатели метаболизма не достигают уровня показателей у интактных животных. Фенамин в большой дозе (2,5 мг/кг) усугубляет функциональные показатели сердечной деятельности гипокинезированных белых крыс, подвергнутых действию перегрузок. Препарат не устраняет полностью гипоксических проявлений, обусловленных экстремальными влияниями, не препятствует нарушениям проницаемости клеточных мембран, способствует образованию аммиака, развитию гипергликемии, респираторно-метаболическому ацидозу, возрастанию активности каталазы и пероксидазы, а также проявлению тиолоповышающего эффекта в крови и в тканях исследуемых органов. Фенамин в обеих дозах не повышает устойчивости гипокинезированных животных к действию возрастающих поперечно-направленных перегрузок.

Обсуждение. Исследованиями установлено, что фенамин в дозах 0,25 мг/кг и 2,5 мг/кг не повышает устойчивости гипокинезированных белых крыс к возрастающим перегрузкам по тесту выживаемости. Как показали П. В. Васильев, В. Е. Белай [1965], фенамин может повышать устойчивость животных к перегрузкам, однако эффективность его лежит в очень узком диапазоне доз, за пределами которого происходит снижение устойчивости животных к перегрузкам.

Фенамин в дозах 0,25 мг/кг и 2,5 мг/кг при действии на гипокинезированных животных, подвергнутых перегрузкам 12 ед. в течение 10 мин, вследствие их кратковременности не оказывает существенного влияния на массу тела и внутренних органов белых крыс.

Фенамин в малой дозе (0,25 мг/кг) в условиях наших экспериментов проявляет кардиостимулирующее действие и способствует уменьшению расстройств гемодинамики в бассейне малого и большого кругов кровообращения, возникающих при перегрузках. Это, вероятно, приводит к улучшению сердечной деятельности, благодаря чему возрастает оксигенация крови

в легких, которая нарушается при перегрузках за счет застойных явлений [В. И. Данилейко, 1962]. Фенамин препятствует развитию гипокалиемии, наступающей при гипокинезии в условиях, как указывают О. Г. Газенко, А. И. Григорьев, Ю. В. Наточин [1980], уменьшения калиевого депо в клетках в результате их атрофии. Фенамин в малой дозе снижает проницаемость мембран эритроцитов для ионов калия, которая может повышаться при гипокинезии вследствие активации перекисного окисления липидов [Коваленко Е. А., Гуровский Н. Н., 1980]. Фенамин в этих условиях, активируя каталазу и пероксидазу, способствует утилизации образующихся при гипокинезии перекиси водорода и перекисных продуктов, кроме указанного возрастает значение каталазы и пероксидазы как факторов, участвующих в процессах окислительного фосфорилирования [Манойлов С. А., Вовен Б. А. и соавт., 1966; Миронова Г. Д., Сирота Т. В., 1977]. Фенамин в этих условиях уменьшает в крови избыток аммиака, который накапливается при гипокинезии в результате усиленного катаболизма белков [Федоров И. В., 1980]. Увеличение оксигенации крови ослабляет явления метаболического ацидоза, который возникает в условиях гипокинезии вследствие нарушения углеводного (накопление нелетучих органических кислот) и жирового (накопление ацетона и кетоновых тел) обмена [Федоров И. В., 1980]. Под влиянием фенамина в крови подопытных животных возрастает количество глутатиона, которому принадлежит большое значение в сохранении структуры эритроцитов [Торчинский Ю. М., 1971]. Увеличение в крови и в тканях сульфгидрильных групп может быть обусловлено активацией аденилатциклазной реакции, сопряженной с повышением дисульфидредуктазы, приводящей к ферментативному увеличению сульфгидрильных групп [Кулинский В. И., Иванов В. В., 1974].

Фенамин в большой дозе (2,5 мг/кг) оказывает чрезмерно выраженное стимулирующее действие на функциональные показатели сердечной деятельности у гипокинезированных животных, подвергнутых перегрузкам. Эта стимуляция кровообращения способствует улучшению аэрации крови в легких у подопытных животных по сравнению с гипокинезированными белыми крысами, находящимися под влиянием перегрузок. Большая доза фенамина еще более активирует аденилатциклазу и сопряженные с ней реакции в организме. Гипоксия, сохраняющаяся при действии фенамина в большой дозе, поддерживает в крови высокий уровень аммиака, а также активность

каталазы и пероксидазы, участвующих в процессах, сопряженных с синтезом богатых энергией соединений.

Проведенные исследования подтверждают рекомендации В. В. Парина, В. М. Виноградова, А. Н. Разумеева [1969] о том, что фенамин, обладающий допинговым действием, может быть использован в качестве средства, повышающего работоспособность в основном в случаях, связанных с ослаблением функции нервной системы.

Выводы

1. Гипокинезия снижает устойчивость организма к перегрузкам. Перегрузки у гипокинезированных животных приводят к развитию тахикардии и обменным нарушениям в миокарде, снижают аэрацию крови в легких, способствуют развитию метаболического ацидоза, гипергликемии, перераспределению электролитов в крови, накоплению аммиака, увеличению содержания глутатиона и сульфгидрильных групп в крови и в тканях, повышению активности каталазы и пероксидазы.

2. Фенамин в дозах 0,25 мг/кг и 2,5 мг/кг не изменяет устойчивости организма к максимальным перегрузкам в условиях гипокинезии.

3. Фенамин в дозе 0,25 мг/кг при действии перегрузок 12 ед. на гипокинезированных животных нормализует функциональные показатели сердечной деятельности, улучшает аэрацию крови, нормализует углеводный обмен, снижает в крови содержание аммиака, проявляет тиолоповышающий эффект, повышает активность каталазы и пероксидазы.

4. Фенамин в дозе 2,5 мг/кг в условиях действия перегрузок 12 ед. на гипокинезированных животных способствует развитию резкой тахикардии, нарушению возбудимости миокарда и метаболических процессов в нем. У животных умеренно возрастает оксигенация крови, напряжение углекислого газа. Увеличивается содержание молочной и пировиноградной кислот, глюкозы и аммиака в крови. Сохраняется на высоком уровне активность каталазы и пероксидазы, проявляется тиолоповышающий эффект в крови и в тканях.

О ВЛИЯНИИ ГИСТАМИН- И СЕРОТОНИНБЛОКИРУЮЩИХ СРЕДСТВ НА КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ И ГАЗОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОМ ШОКЕ

Б. З. ШЕНКМАН

Саратов

Расстройства гемодинамики при эндотоксиновом шоке (ЭШ) сопровождаются нарушением оксигенации тканей, что, в свою очередь, ведет к метаболическим сдвигам и изменению кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в организме [Dedichen, Schenk, 1967; Anderson et al., 1975; Lasch, 1978]. Исследования ряда авторов свидетельствуют о развитии негазового ацидоза при септическом шоке у больных [Boletti et al., 1973; Bonomo, 1979] и ЭШ у животных [Плешкова С. М., 1975; Miller et al., 1977]. С целью компенсации этих нарушений предлагается вливание солевых кристаллоидных растворов [Кузнецов В. И., Смирнова И. Л., 1976] или добавление во вливаемые смеси бикарбоната (Hierro et al., 1979). Однако более эффективным представляется воздействие на гемодинамические расстройства, лежащие в основе последующих метаболических изменений.

Учитывая роль гистамина и серотонина в реализации указанных расстройств при ЭШ, мы поставили цель изучить возможность коррекции нарушений КЩР с помощью блокаторов гистаминовых и серотониновых рецепторов.

Методы исследования. Эксперименты проведены на кроликах-самцах массой от 2,2 до 3,4 кг. ЭШ у животных воспроизводили путем внутривенного введения эндотоксина шигеллы Зонне, полученного по методу Буавена из Московского НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Эндотоксин, растворенный в 3 мл стерильного физиологического раствора, вводили в краевую вену уха. В контрольной группе вместо эндотоксина инъецировали физиологический раствор. В отдельных сериях экспериментов животным в краевую вену другого уха вводили ципрогептадин и пириламин (по 1,0 мг/кг за 0,5 ч до эндотоксина). Пробы крови брали из обнаженной под местной анестезией яремной вены до, а также через 0,5; 1 и 1,5 ч после инъекции эндотоксина. Показатели pH и pO_2 определяли на аппарате «АЗИВ-2». Напряжение CO_2 и содержание буферных оснований крови рассчитывали по номограмме Зиггаард — Андерсена. Концентрацию оксигемоглобина регистрировали оксигемометром. Все показатели обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение. У здоровых животных не было выявлено достоверных изменений параметров крови в динамике экспериментов, за исключением некоторого снижения

pO_2 через 1 и 1,5 ч после введения физиологического раствора. Иная картина наблюдалась в динамике ЭШ.

Следует отметить, что клинически интоксикация у кроликов проявлялась вялостью, учащением дыхания, бледностью ушных раковин, запустеванием ушных вен, а также появлением на поздних стадиях диареи. Летальные исходы регистрировались у животных через 4—6 ч от начала интоксикации.

Приведенный рисунок демонстрирует, что через 0,5 ч после введения эндотоксина величины pH и буферных оснований (BB и SB) еще не претерпевали изменений. Вместе с тем на данной стадии отмечена тенденция к возрастанию дефицита оснований (BE) при некотором уменьшении pO_2 и pCO_2. Спустя 1 и 1,5 ч от начала интоксикации происходило прогрессирующее снижение pH крови, сочетающееся с уменьшением содержания буферных оснований, что свидетельствовало о развитии декомпенсированного метаболического ацидоза. Одновременное снижение pCO_2, регистрируемое на фоне учащенного дыхания, можно расценить как проявление дыхательной компенсации ацидотического сдвига. Вместе с тем напряжение кислорода и содержание оксигемоглобина в венозной крови имели лишь тенденцию к снижению. По всей вероятности, недостаточность циркуляторного звена обеспечения тканей кислородом частично компенсировалась усиленной оксигенацией крови в легких. Кроме того, в условиях ЭШ нарушается экстракция и усвоение кислорода тканями [Poderoso et al., 1978; Candiani, 1979].

Показатель гематокрита в динамике интоксикации не изменялся. Интересно, что одни авторы регистрировали отсутствие изменений этого показателя при ЭШ [Engle, Rink, 1976], другие — его повышение, связывая последнее с увеличением проницаемости сосудов и плазмопотерей [Dietzman et al., 1973].

Иные результаты получены у затравленных животных при предварительном введении им антагонистов биогенных аминов. Как видно из рисунка, при инъекции кроликам блокатора H_1-гистаминовых рецепторов — пириламина не происходило сдвига pH крови в динамике интоксикации. Изменения содержания буферных оснований и pCO_2 были менее выражены по сравнению с показателями у нелеченных животных и отмечались в основном лишь спустя 1,5 ч после введения эндотоксина. В этот период, так же как и в предыдущей серии, происходило некоторое снижение напряжения кислорода и содержания оксигемоглобина в крови.

При инъекции животным комбинированного блокатора ги-

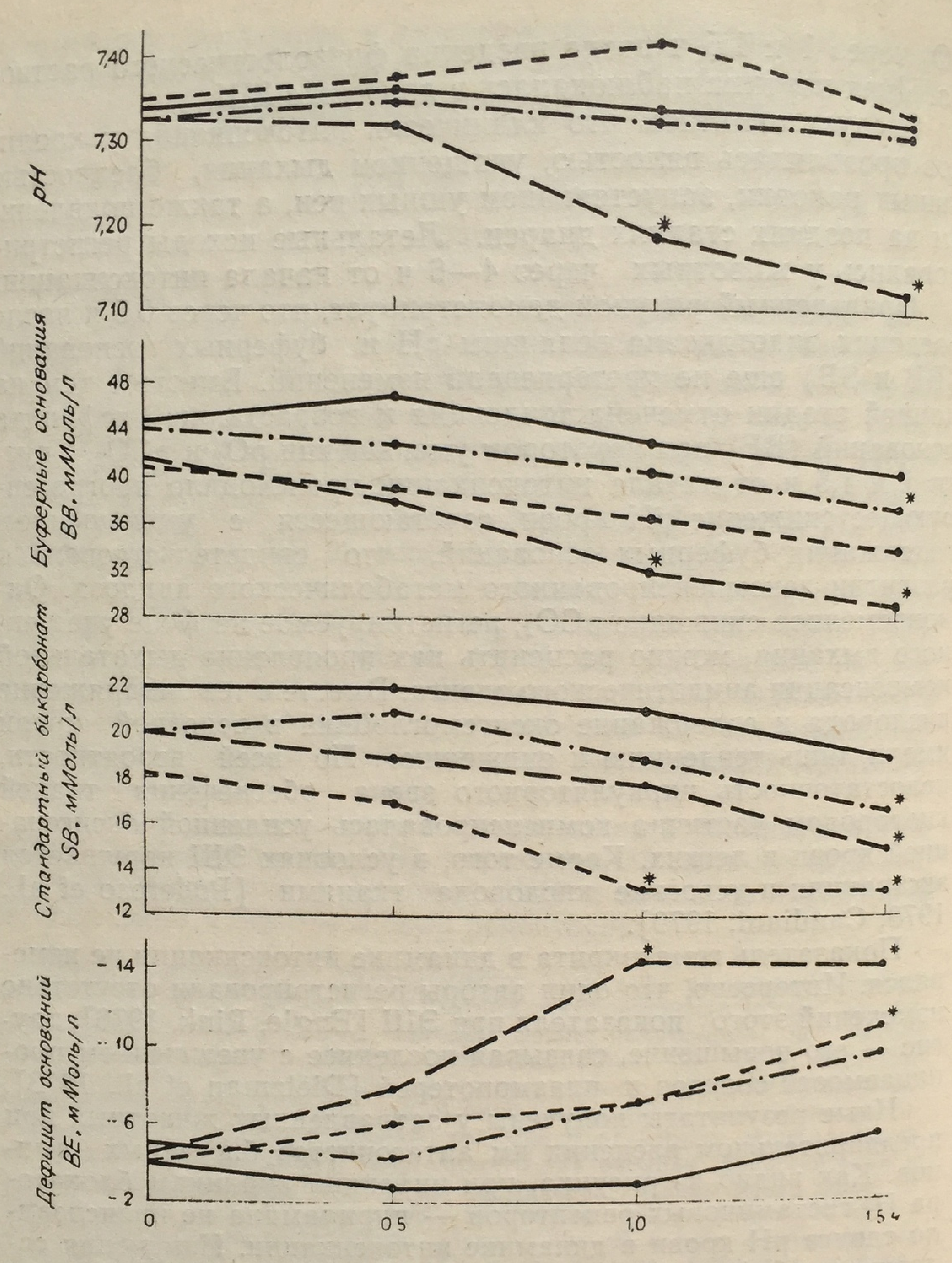


Рис. 1. Показатели кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови при эндотоксиновом шоке.

——— контроль (здоровые животные).
— — — эндотоксин (ЭТ).
—.—. пириламин + ЭТ.
- - - ципрогептадин + ЭТ.
Звездочками помечены показатели, достоверно отличающиеся от исходных.

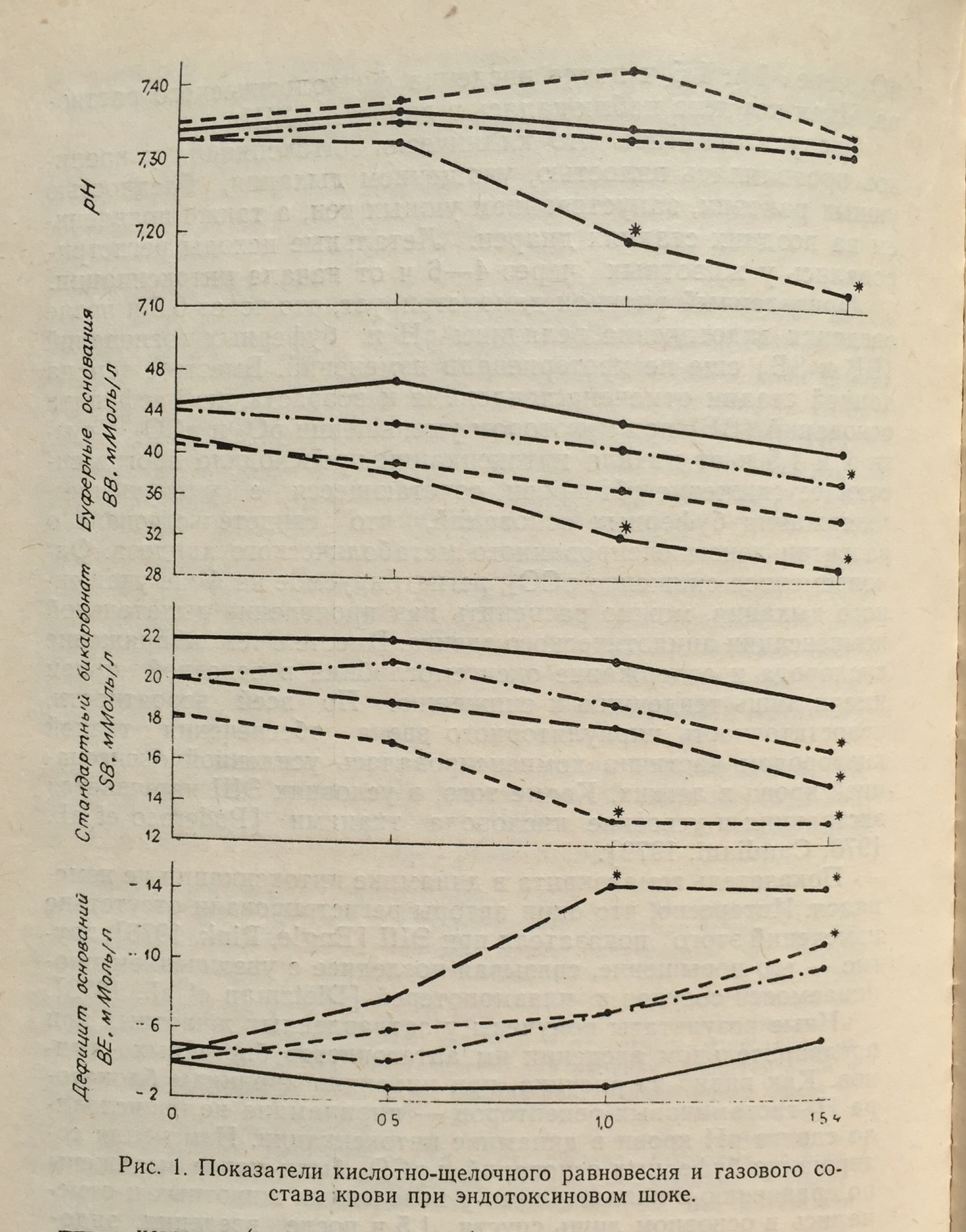


Рис. 1. Показатели кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови при эндотоксиновом шоке.

——— контроль (здоровые животные).
— — — эндотоксин (ЭТ).
—·— пириламин + ЭТ.
- - - ципрогептадин + ЭТ.

Звездочками помечены показатели, достоверно отличающиеся от исходных.

стаминовых и серотониновых рецепторов — ципрогептадина величина pH крови также не претерпевала существенных изменений в динамике ЭШ. Компенсированный ацидотический сдвиг отмечался лишь спустя 1,5 ч от начала интоксикации. В этот же период происходило некоторое снижение pO_2, pCO_2 и содержания оксигемоглобина.

Итак, нарушения гемодинамики при ЭШ сопровождаются развитием декомпенсированного метаболического ацидоза. Последнее, в свою очередь, может привести к уменьшению силы сердечных сокращений, нарушению коронарного кровотока, изменению реактивности сосудов к действию биогенных аминов [Bygdeman, 1963; Kentish, Nayler, 1977].

Таким образом, при ЭШ формируется своеобразный порочный круг, когда изменения функции сердечно-сосудистой системы приводят к обменным нарушениям в тканях и развитию тяжелого метаболического ацидоза, а это, с другой стороны, усугубляет расстройства системной и регионарной циркуляции крови. В свете вышеизложенного выключение действия биогенных аминов при ЭШ приводит не только к нормализации гемодинамических параметров [Gilbert, 1959; Urbaschek, Urbaschek, 1976], но и предотвращает развитие метаболических нарушений.

СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ДИМЕДРОЛА, ДИПРАЗИНА И СУПРАСТИНА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Н. В. УСКОВА

Ленинград

Известно, что противогистаминные средства помимо основного противоаллергического обладают и нейротропным действием. В терапевтических дозах они снижают активность ЦНС, вызывая сонливость и способствуя засыпанию. При интоксикации димедролом и дипразином у детей могут наблюдаться также изменения со стороны ЦНС: патологические формы двигательной активности и нарушения психики [Judge и Dumars, 1953; Ускова Н. В., 1977]. В опытах с димедролом на различных видах животных: лягушках, мышах, крысах и морских свинках [Ускова Н. В., 1980] — обнаружено также нарушение двигательной активности — различные формы гиперкине-

зов, и среди них стереотипное поведение, которое в последние годы расценивается как эквивалент психических расстройств у людей.

Задачей настоящего исследования явилось сопоставление нейротропного действия димедрола, дипразина и супрастина, отличающихся как по противогистаминному, так и по угнетающему ЦНС действию.

Методы исследования. Опыты выполнены на белых беспородных крысах (самцы и самки) массой 90—120 г и крысятах 10-, 15- и 30-дневного возраста, выращенных в кафедральном виварии. Растворы готовили из ампульных препаратов на дистиллированной воде из расчета введения 1 мл на 100 г массы животных. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. Все растворы вводили внутрибрюшинно в следующих дозах: димедрол 12; 23 (0,8 мМ/кг); 50; 70 (24 мМ/кг), 75 и 100 мг/кг; дипразин 25 (0,08 мМ/кг), 62; 75 (24 мМ/кг), 125 и 250 мг/кг; супрастин 25 (0,08 мМ/кг), 50 и 75 (24 мМ/кг) мг/кг (супрастин вводили только 30-дневным крысятам). Крыс помещали в картонные коробки (25×25×10 см). За каждым животным вели визуальное наблюдение не менее часа. Достоверность результатов определялась по критерию «И» Вилкоксона — Манна — Уитни и ТМФ [Гублер Е. В., 1978].

Результаты и их обсуждение. Дипразин и супрастин вызывают у крыс, как и димедрол, несколько форм гиперкинетических реакций, а также изменение позы животных. Гиперкинетические реакции проявляются в двух вариантах насильственной двигательной активности: 1) движениях, свойственных (в обычном поведении) данному виду животных, но немотивированных, длительно «безрезультатно» повторяющихся (стереотипия и локомоция); 2) движениях, несвойственных (в обычном поведении) данному виду животных (тремор, судороги, кручение, подпрыгивания, интенсивные, несинхронные движения лапок при утрате позы, напоминающие бег, ходьбу или плавание).

У контрольных животных отмечали перемещение в пространстве, вставание, нюхание, отдельные попытки ухода из коробки. Все эти движения продолжались в течение 10—15 мин, после чего крысы оставались длительно неподвижны у стенки или в углу коробки. 10-дневные крысята малоподвижны.

Данные наблюдения сведены в таблицы: в табл. 1 — сводные данные наблюдений с димедролом, в табл. 2 — сводные данные с дипразином, в табл. 3 — данные по опытам со всеми тремя соединениями, использованными в разных дозах.

С т е р е о т и п и и отмечали при введении димедрола и дипразина. Наиболее характерным проявлением их является

Таблица 1

Выраженность некоторых симптомов интоксикации димедролом у крыс разного возраста

Дозы, мг/кг / Возраст	Симптомы: Стереотипия			Тремор			Судороги			Движения лапок		
	50	75	100	50	75	100	50	75	100	50	75	100
10 дней	3/6	—	0	0	—	0		—	0	5/6	—	5/5
15 дн.	8/10	28/30	3/3	5/10	20/30	1/3	3/10	19/30	2/3	6/10	26/30	3/3
30 дн.	8/12	8/20	0/4	12/12	26/26	4/4	3/12	18/26	3/4	5/12	17/26	4/4
Взрослые	12/12	17/19	13/21	12/12	17/19	16/21	2/12	13/19	19/21	12/12	10/19	15/21

В дозе 12 мг/кг димедрол вызывал только «поиск».

Таблица 2

Выраженность некоторых симптомов интоксикации дипразином у крыс разного возраста

Дозы, мг/кг / Возраст	Симптомы: Стереотипия			Тремор			Судороги			Движения лапок		
	62	125	250	62	125	250	62	125	250	62	125	250
10 дней	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7/7	4/4
15 дн.	1/5	12/21	4/4	0	1/12	0	0	14/25	2/4	4/5	14/21	4/4
30 дн.	4/4	10/11	—	0	4/11	—	0	8/11	—	2/4	3/11	—
Взрослые	7/9	3/9	1/3	0	2/9	0	0	5/9	3/3	7/9	1/9	2/3

Примечание к таблицам 1 и 2. Числитель — число животных, у которых наблюдаются данные симптомы; знаменатель — общее количество животных.

«поиск» — движения головы и передних лапок, одновременно с интенсивным нюханием и перемещением в пространстве. Реже наблюдали грызение, у единичных животных — лизание и при сгруппировании — кусание партнера. Эти эффекты возникали в поздние сроки интоксикации. Стереотипный «поиск» особенно отчетливо выражен при введении димедрола. При этом животные очень подвижны, легко на выпрямленных лапках перемещаются — суетятся. При введении дипразина эта форма гиперкинеза не так ярко выражена и проявляется на фоне некоторой общей заторможенности крыс — они вялые, распластаны. После введения супрастина отмечается лишь начальный кратковременный «поиск», неотличимый практически от контрольного.

Локомоция в начале интоксикации сразу после введения препаратов несколько снижена: крысы остаются некоторое время неподвижными — замирают. Это состояние наиболее продолжительно в опытах с дипразином (см. латентный период стереотипии в табл. 3). Затем, вместе с появлением стереотипных движений, локомоция усиливается. У отдельных животных появляется упорное стремление уйти из коробки (крысы повторно вылезают или головой упираются в стенку или угол — «бодаются») или появляются движения назад (крысы пятятся). Для димедрола более характерно движение вперед, для дипразина характерны обе формы (так, ход назад наблюдали у 5 из 7 взрослых крыс при введении дипразина в дозе 125 мг/кг). Усиление локомоции после введения супрастина не очень характерно. Обычно эти животные ходят медленно, тяжело — они «скованны и прижаты» к дну.

Тремор наблюдали у большинства крыс, получивших димедрол и супрастин. Димедроловый тремор более мелкий, супрастиновый — крупный с раскачиванием туловища. После введения дипразина в ранние сроки можно у единичных крыс заметить слабое покачивание, тремор не свойствен этому соединению, его наблюдали крайне редко и только в поздние сроки (через 30—90 минут после введения препарата), при снижении тяжести интоксикации.

Судороги вызывают все три соединения. Они протекают в форме коротких (менее минуты) приступов. При интоксикации димедролом и дипразином судороги чисто клонические. Наиболее тяжелые судороги с выраженным тоническим компонентом вызывает супрастин.

В табл. 3 представлена выраженность трех перечисленных выше эффектов (стереотипии, тремора и судорог) иссле-

Таблица 3

Сопоставление эффектов равных доз димедрола, дипразина и супрастина у крыс 30-дневного возраста

Симптомы	Препараты	Дозы, мг/кг 0,24			0,08		
		дипразин	димедрол	супрастин	дипразин	димедрол	супрастин
Стереотипия „поиск“	Латентный период+ +эфф.	11,5 8(90)	3,2 6(100)	— 0	8,0 5(100)	5,8 12(100)	— 0
Тремор	Латентный период+ +эфф.	— 0	4,8 6(100)	2,3 7(100)	— 0	7,7 6(50)	11,5 2(30)
Судороги	Латентный период+ +эфф.	— 0	5,6 4(66,6)	5,5 7(100)	— 0	— 0	— 0
Общее количество животных		9	6	7	5	12	7

Примечание. Латентный период в минутах + эфф. — количество животных, у которых есть данный симптом.

дуемых препаратов, введенных в равных дозах. По выраженности нейротропного действия димедрол занимает первое место.

При введении больших доз препаратов в перерывах между приступами судорог или без них наблюдали «кручение» крыс вокруг сагиттальной оси, они катались по дну. В этих же дозах все препараты вызывают утрату позы: крысы лежат на животе, на боку или даже на спине (10-дневные крысята), и у них интенсивно, несинхронно двигаются лапки.

После введения всех препаратов можно наблюдать также вздрагивания, вращения по кругу, отряхивание головы, умывание, но эти движения непостоянны и мало отличаются у опытных животных от контрольных. У 10-дневных крысят при введении димедрола можно наблюдать слабые движения головы и интенсивные движения лапок при положении на боку или даже на спине. У крысят 15-дневного возраста и более старших наблюдаются все формы гиперактивности.

После введения больших доз противогистаминных препаратов — димедрола, дипразина и супрастина (дозы для димедрола составляли $^1/_4$—$^3/_4$ ДЛ-50) у крыс обнаружены различные варианты двигательной гиперактивности, имеющие большое сходство с симптоматикой отравления этими препаратами у людей. У крысят 15-дневного возраста и в старших возрастных группах гиперактивность проявляется в стереотипном поведении, треморе, судорогах, «кручении» и интенсивных движениях лапок при утрате нормальной позы. Представляет интерес сопоставление изменений поведения и двигательной активности после введения противогистаминных препаратов и при стимуляции компактной зоны черной субстанции. При этом обнаруживается значительное сходство (табл. 4).

Наибольшее сходство в симптоматике активации ЧС обнаруживается с интоксикацией димедролом. Это позволяет допустить участие ЧС или структур мозга, которые получают из нее афферентную импульсацию (стриопаллидарная система, мезолимбическая система, кора мозга, руброспи-

Таблица 4

Основные эффекты, возникающие при активации черной субстанции (ЧС) и при отравлении противогистаминными препаратами у экспериментальных животных

Активация ЧС (по Б. Арушанян, 1979)	Введение противогистаминных препаратов
Немотивированные стереотипные движения	Стереотипный «поиск»
Облегчение запуска движений	Хождение. Вылезание. Ход назад. Интенсивные движения лапок
Снижение тонуса тонических мышц и утрата позных рефлексов	Утрата нормальной позы. Боковое положение

нальные области), в генезе симптомов интоксикации противогистаминными средствами.

Медиаторная природа наблюдаемых эффектов еще не может быть названа. В связи с тем что в последние годы появилось большое количество работ, указывающих на участие гистаминергических процессов в функционировании многих важных структур мозга [Stern, 1975; Вайсфельд И. А., 1976; Schwartz, 1977; Garbard и соавт., 1980], можно

допустить гистаминергическую природу нейротропных эффектов противогистаминных средств. Среди нейротропных эффектов данной группы соединений стереотипии и «настойчивые» движения (вперед или ход назад) могут с определенной степенью справедливости быть отнесены к психотропным, так как в настоящее время их расценивают в качестве модели расстройств психики у людей. За это же говорит и сходство этих (и некоторых других) симптомов димедроловой интоксикации у крыс с симптомами у этих животных, возникающими при введении им фенамина [Lal и Feldmuller, 1975], метилфенидата [Costall и Naylor, 1974] и квипазина [Grabowska и соавт., 1974]. Более того, в механизме психотропных эффектов антидепрессантов допускается противогистаминная активность [Crow, 1979]. В возникновении стереотипного поведения, по-видимому, участвуют дофаминергические системы, так как оно может быть предупреждено галоперидолом [Ускова Н. В., 1980].

Окончательная оценка медиаторной природы нейротропных эффектов противогистаминных средств требует дальнейшего их изучения.

Выводы

1. Противогистаминные средства — димедрол, дипразин и супрастин (в дозах от 12 до 250 мг/кг массы при внутрибрюшинном введении) вызывают у крыс несколько форм двигательной гиперактивности.

2. Двигательная активность проявляется в двух вариантах гиперкинезов: 1) свойственных в обычном поведении крысам движениях, но длительно повторяющихся — стереотипии и локомоции, 2) несвойственных движениях — треморе, судорогах, «кручении» и других.

3. Все формы гиперкинезов можно наблюдать у крыс старших возрастных групп (15-дневных и старше). У 10-дневных крысят четко выражены лишь интенсивные движения лапок в положении на боку; слабо выражены стереотипные движения головы.

4. Все три исследованные препарата способны вызывать двигательную гиперактивность. Однако в равной степени (при варьировании доз) все формы ее выражены лишь при использовании димедрола. Для дипразина более характерны психотропные эффекты, стереотипия и усиление локомоции, в меньшей степени судороги и движения лапок при утрате по-

зы, для супрастина особенно характерны собственно нейротропные эффекты — тремор и судороги.

5. Уточнение медиаторной природы гиперактивности, вызванной противогистаминными средствами, требует дальнейших исследований.

СИНАПТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ДЕЙСТВИЯ СОМБРЕВИНА (ПРОПАНИДИДА) НА НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ ПРЕПАРАТ ПОРТНЯЖНОЙ МЫШЦЫ ЛЯГУШКИ

Г. А. СЕЛИВЕРСТОВ

Саратов

Изучение действия общих анестетиков на периферический нервно-мышечный синапс [Quastel и соавт., 1972; Thomson, Turkanis, 1973; Seyama, Narahashi, 1975; Gage, Hamill, 1976; Proctor, Weakly, 1976; Torda, Gage, 1977; Torda, Murphy, 1979] показало, что разные анестетики обладают различной выраженностью эффектов на пре- и постсинаптические процессы. P. W. Gage и сотрудники на основании исследований действия ингаляционных и внутривенных анестетиков на нервно-мышечный синапс млекопитающих предположили, что постсинаптическое действие этих средств, в частности укорочение фазы спада постсинаптических токов в центральных синапсах, может быть основным механизмом общей анестезии [Torda, Gage, 1977]. Однако изучение действия двух неингаляционных анестетиков — сомбревина и оксибутирата натрия — на электро- и хемовозбудимые мембраны нервно-мышечного препарата лягушки не выявило исключительного или преобладающего синаптического эффекта этих веществ [Бендер К. И., Селиверстов Г. А., 1982].

В покое в области нервно-мышечного синапса (в области концевой пластинки) можно зарегистрировать миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП), то есть ответ постсинаптической (субсинаптической) мембраны на спонтанные выбросы отдельных квантов медиатора из нервной терминали [Fatt, Katz, 1952]. При стимуляции нерва прибывающий в терминаль аксона потенциал действия вызывает одновременное освобождение квантов медиатора из многих мест выброса в синаптическую щель. Постсинаптическая

мембрана (ПСМ) отвечает на нейронально вызванный выброс медиатора потенциалом концевой пластинки (ПКП). Если величина ПКП уменьшена тубокурарином или ионами Mg до величины ниже порога генерации потенциала действия мышечного волокна, ПКП регистрируется в чистом виде. Амплитуда МПКП и ПКП зависит от состояния рецепторов ПСМ и от мембранного потенциала (МП) мышечного волокна. Кроме того, амплитуда ПКП зависит от числа составляющих его квантов медиатора, то есть от квантового состава ПКП. Это число квантов, выбрасываемых в ответ на деполяризацию нервной терминали (НТ) потенциалом действия аксона, зависит от числа активируемых мест выброса в НТ и от вероятности выброса (готовности к выбросу) кванта медиатора в каждом таком месте [Del Castillo, Katz, 1954].

Настоящая работа посвящена анализу некоторых деталей пре- и постсинаптического компонента действия сомбревина (пропанидида) на нервно-мышечный препарат скелетной мышцы лягушки.

Методы исследования. Опыты ставились на изолированном нервно-мышечном препарате портняжной мышцы лягушки Rana ridibunda. Внутриклеточными микроэлектродами регистрировались МП мышечного волокна, МПКП и ПКП. Детали методики описаны ранее [Бендер К. И., Селиверстов Г. А., 1982]. Бикарбонатный раствор Рингера имел pH 7,35±0,05. Разница pH контрольного и тестирующего растворов была менее 0,05 ед. Сокращения мышцы выключались добавлением Mg до 10 мМ/л в обмен на Na. Для лучшего соотношения сигнал/шум во все растворы добавлялся прозерина метилсульфат (неостигмин) до концентрации 3 мкМ/л. Стимуляция нерва осуществлялась через всасывающий электрод с частотой 0,5/с. Регистрация потенциалов начиналась не ранее 60 мин после помещения мышцы в контрольный раствор и через 30 мин после смены исходного раствора на тестирующий. Скорость перфузии составляла примерно 1 мл/мин.

Квантовый состав (КС) ПКП, m, вычислялся прямым методом путем деления средней амплитуды ПКП на среднюю амплитуду МПКП [Del Castillo, Katz, 1954]. Для этого регистрировалось 30—100 МПКП (в зависимости от частоты спонтанного выброса медиатора) и 50 ПКП. Средняя вероятность выбора медиатора, p, вычислялась по формуле биномиального распределения [Wernig, 1975]:

$$p = \frac{\sigma^2}{\bar{v} \cdot \bar{v}_1 \cdot k^2},$$

где σ^2 — варианта амплитудного распределения ПКП, $\bar{v}$ — средняя амплитуда ПКП; $\bar{v}_1$ — средняя амплитуда МПКП; $k = \sqrt{1 + cv^2}$, где cv — коэффициент вариации амплитуды МПКП. Число мест выброса в терминалях аксона, n, оценивалось из формулы квантового состава $m = n \cdot p$.

Результаты и их обсуждение. Эффекты сомбревина в кон-

центрации 0,1 мМ на статистические параметры выброса медиатора на фоне 10 мМ Mg и 3 мкМ прозерина показаны в табл. 1. На 30-й минуте перфузии сомбревин достоверно увеличивал КС ПКП (на 32,2±5,7%). Увеличение происходило за счет увеличения числа мест выброса медиатора при одновременном снижении вероятности выброса (кроме синапса № 4). Это свидетельствует о том, что сомбревин в данных экспериментальных условиях оказывал пресинаптический эффект, заключавшийся в облегчении вызванного выброса медиатора. Для двух синапсов n и p не приведены, так как вероятность выброса была отрицательной величиной. Torda и Murphy [1979] не обнаружили достоверных изменений КС ПКП в нервно-мышечных синапсах m. sternomastoideus мыши при действии пропанидида в концентрации 0,148 мМ. Возможно, это объясняется видовыми различиями чувствительности к анестетику. В указанной работе не использовался прозерин, а концентрация Mg была несколько выше (10—20 мМ), что также может быть причиной расхождения данных.

Изменения другого показателя пресинаптического действия веществ, частоты МПКП не обнаруживали какой-либо закономерности (табл. 1). Не отмечалось также корреляции между статистическими параметрами вызванного и частотой спонтанного выброса медиатора. Следовательно, в данной концентрации сомбревин не влиял на процесс спонтанного выброса.

Из регистрировавшихся постсинаптических параметров достоверно снижались амплитуда МПКП (табл. 1), длительность фазы спада ПКП (табл. 2) и МП мышечного волокна (в таблицах не показано). Деполяризация мембраны мышечного волокна наблюдалась постоянно, но была слишком незначительна (1—2 мВ), чтобы влиять на амплитуду МПКП и ПКП. Снижение амплитуды МПКП частично объясняется действием сомбревина на временной ход постсинаптических токов, лежащих в основе постсинаптических потенциалов. Gage и Mc Burney [1973] показали, что укорочение фазы спада миниатюрных токов концевой пластинки (МТКП) ведет к снижению амплитуды МПКП. Однако при увеличении концентрации сомбревина в наших опытах МПКП снижались по амплитуде до уровня шумов регистрирующей аппаратуры, имея еще значительную длительность. Torda и Gage [1977] отметили, что с увеличением концентрации внутривенных анестетиков (в том числе пропанидида) помимо

Таблица 1

Влиние сомбревина (0,1 мМ) на статистические параметры выброса медиатора в нервно-мышечном синапсе портняжной мышцы лягушки на фоне 10 мМ Mg и 3 мкМ прозерина

Номер синапса	Средняя амплитуда ПКП, $\bar{v}$, мВ	Средняя амплитуда МПКП, $\bar{v}_1$, мВ	Частота МПКП, c^{-1}	Квантовый состав ПКП, m	Число мест выброса медиатора, n	Средняя вероятность выброса, p
Контроль						
1	3,512	0,188	2,03	18,68	26,80	0,697
2	3,445	0,169	0,43	20,38		
3	9,509	0,296	1,60	32,12	60,38	0,532
4	7,356	0,152	2,38	48,33	115,18	0,420
5	3,986	0,257	0,99	15,54	31,98	0,486
6	3,311	0,285	1,78	11,62		
7	3.900	0,286	1,02	13,64	33,27	0,410
Сомбревин						
1	3,554	0,152	1,67	23,38	36,63	0,638
2	2,767	0,126	0,71	21,96		
3	9,271	0,237	1,79	39,07	102,15	0,382
4	6,505	0,107	3,07	64,60	141,86	0,455
5	3,882	0,167	0,53	23,25	51,33	0,453
6	3,106	0,194	1,27	16,01		
7	4,123	0,202	1,36	20,41	174,00	0,117
Процент к контролю ± квадратическая ошибка	94,9±3,2%	72,8±2,3%		132,2±5,7%		
Достоверность к контролю	Не дост.	P<0,001	Не дост.	P<0,01		

Влияние сомбревина в концентрации 0,4 мМ на время полуспада ПКП в нервно-мышечном синапсе лягушки на фоне тубокурарина (1,5 мкМ), одного Mg (10 мМ) и Mg (10 мМ) с прозерином (6 мкМ)

	Тубокурарин (1,5 мкМ)	Mg (10 мМ)	Md (10 мМ)+ прозерин (6 мкМ)
	(4)	(1)	(2)
Контроль, м/с	3,76±0,19	5,02	8,15±0,38
% к контролю	83,40±3,74	78,9	42,65±3,91
Достоверность к контролю	$p<0{,}05$		$p<0{,}05$

Примечание: в скобках — число синапсов.

укорочения спада МТКП наблюдается уменьшение их амплитуды. Следовательно, сомбревин может снижать чувствительность ПСМ к медиатору.

В упомянутой выше работе Torda и Murphy [1979] пропанидид в концентрации 0,148 мМ на фоне Mg снижал амплитуду ПКП в нервно-мышечных синапсах мыши на 23%. В наших опытах сомбревин в концентрации 0,1 мМ на фоне Mg и 3 мкМ прозерина достоверно не изменял амплитуду ПКП (табл. 1). Вероятно, эффект укорочения постсинаптических токов и, возможно, снижения чувствительности ПСМ к медиатору компенсировался пресинаптическим действием сомбревина — увеличением квантового состава ПКП.

В табл. 2 показаны эффекты сомбревина в концентрации 0,4 мМ на длительность спада ПКП. Меньше всего укорочение спада происходило на фоне тубокурарина, больше на фоне Mg и еще больше на фоне Mg и антихолинэстеразного вещества прозерина. Увеличение эффекта на фоне прозерина можно расценить двояко. Поскольку прозерин не влияет в данном синапсе на время жизни ионных каналов [Katz, Miledi, 1972], ускорочение спада ПКП может идти за счет увеличения сомбревином доли закрытых каналов ПСМ или за счет реактивации анестетиком ацетилхолинэстеразы, заблокированной прозерином. Внешне действие сомбревина на временной ход ПКП очень напоминает эффект реактиватора ацетилхолинеэстеразы обидоксима на ПКП диафрагмы кошки, обработанной ингибитором ацетилхолинэстеразы диизопропилфлюорофосфатом [Barstad, Lilleheil, 1968]. Струк-

турные основы для такого действия сомбревина в его химической формуле имеются. Однако наши предварительные данные не позволяют сделать какие-либо окончательные заключения по этому вопросу.

Таким образом, наши данные об укорочении сомбревином (пропанидидом) фазы спада постсинаптических потенциалов в нервно-мышечном синапсе лягушки согласуются с данными из лаборатории P. W. Gage, полученными на нервно-мышечном синапсе млекопитающих. Нами найдено, что на фоне ингибитора ацетилхолинэстеразы прозерина сомбревин увеличивает квантовый состав потенциала концевой пластинки за счет увеличения числа мест выброса медиатора в терминалях двигательного аксона. Обнаружено также сходство эффектов сомбревина и обидоксима на временной ход потенциалов концевой пластинки, что наводит на мысль о наличии у сомбревина свойств реактиватора ацетилхолинэстеразы.

К МЕХАНИЗМУ НЕЙТРОТРОПНОГО ЭФФЕКТА БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА

Н. П. ЧЕСНОКОВА, Т. А. НЕВВАЖАЙ

Саратов

Как известно, ботулинический токсин является классическим нейротропным ядом, вызывающим блокаду освобождения ацетилхолина в мионевральных синапсах и синапсах вегетативной нервной системы. Одни авторы связывают блокирующий эффект токсина с первичным поражением области пресинаптических терминалей, другие — с избирательным повреждением спинальных фазических мотонейронов. Использование электрофизиологических методов исследования позволило высказать предположение, что изменение функциональной активности спинальных нейронов при ботулизме в значительной мере связано с нарушением трансмембранного переноса ионов. Однако механизмы, лежащие в основе нарушения ионного транспорта при ботулизме, не подвергались систематическому изучению.

В настоящей работе предпринята попытка выяснить состояние процессов активного трансмембранного переноса ионов в субклеточных фракциях различных структур мозга. С

этой целью изучена активность Na, К-АТФ-азы и Mg-АТФ-азы фракции тяжелых микросом и неочищенных синаптосом поясничного отдела спинного мозга и двигательной зоны коры головного мозга.

Методы исследований. Работа выполнена на беспородных крысах массой 180—200 г. Ботулиническую типа С интоксикацию воспроизводили внутрибрюшинным введением токсина в дозе 0,025 мг/кг массы животного. Опыты проделаны спустя 6—8 ч после введения токсина при отсутствии каких-либо видимых проявлений интоксикации, а также примерно спустя сутки на фоне тяжелой генерализованной интоксикации.

У декапитированных животных извлекали на холоду поясничный отдел спинного мозга и двигательную зону коры головного мозга. Ткань гомогенизировали в 10-кратном объеме 0,32 М сахарозы и в 0,01 М трис-HCl pH 7,4. Фракции неочищенных синаптосом и тяжелых микросом выделяли дифференциальным центрифугированием на ультрацентрифуге ЦЛР соответственно при 10000 g и 18000 g. Изучена удельная активность Na, К- и Mg-АТФ-аз по скорости образования неорганического фосфата ($Ф_н$), определяемого по методу Лоури и Лопеца (1,6). Состав инкубационной среды в мМ: NaCl — 100, KCl — 20, $MgCl_2$ — 5, трис — HCl pH 7,4 — 50, АТФ — Na_2 — 3. Активность АТФ-аз выражали в мкмоль $Р_н$/мг белка в час. Белок определяли методом Лоури. Паралельно изучена кинетика ферментативной реакции, обеспечиваемой Na, К-АТФ-азной субклеточных фракций двигательной зоны коры головного мозга.

В целях выяснения непосредственного ингибирующего воздействия токсина на активность транспортных АТФ-аз мозга проделаны эксперименты in vitro с предварительной преинкубацией субклеточных фракций мозга с ботулиническим токсином.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты проведенных экспериментов, уже в инкубационный период интоксикации возникали выраженные изменения активности Na, К-АТФ-аз субклеточных фракций различных зон мозга (см. табл. 1). Последние характеризовались снижением удельной активности Na, К-АТФ-азы фракции тяжелых микросом и неочищенных синаптосом поясничного отдела спинного мозга и двигательной зоны коры головного мозга.

Активность Mg-АТФ-азы микросомальной фракции спинного мозга не изменялась, а активность фракции неочищенных синаптосом — несколько возрастала. Для решения вопроса о механизмах ингибирования ферментативной активности в условиях ботулинической интоксикации изучена кинетика реакций гидролиза АТФ, осуществляемых при участии Na, К- и Mg-АТФ-аз субклеточных фракций коры головного мозга. Для решения этого вопроса определялась величина константы Михаэлиса $К_М$ и максимальная скорость гидролиза (V_m) в соответствии с построением прямых линейных графиков Эйзенталя и Корниш—Боуден, являющихся удобной модифи-

Таблица

Активность АТФ-азных систем мозга в динамике ботулинической интоксикации, в мкмоль Рн/мг белка/ч

Серия опытов	Фракция тяжелых микросом				Фракция неочищенных синаптосом			
	Na, К-АТФ-аза		Mg-АТФ-аза		Na, К-АТФ-аза		Mg-АТФ-аза	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Доклинический период интоксикации								
Кора	3,8±0,37	1,6±0,17 $p<0,001$	7,0±0,37	8,4±0,44 $p<0,05$	2,7±0,22	1,3±0,21 $p<0,001$	—	—
Спинной мозг	3,2±0,28	1,7±0,17 $p<0,001$	6,6±0,49	6,1±0,44 $p>0,5$	2,7±0,14	1,7±0,26 $p<0,01$	5,5±0,25	6,6±0,45 p<0105
Паралитический синдром								
Кора	3,8±0,37	1,7±0,38 $p<0,001$	7,0±0,37	8,0±0,59 $p>0,25$	2,7±0,22	0,9±0,20 $p<0,001$	6,6±0,43	6,1±0,50 $p>0,25$
Спинной мозг in vitro	3,2±0,28	1,3±0,30 $p<0,001$	6,6±0,49	6,6±0,41 $p>0,5$	2,7±0,14	1,5±0,20 $p<0,001$	5,5+0,25	5,6±0,34 $p>0,5$
Переинкубация фракций спинного мозга с токсином (30 мин)	3,9±0,69	4,7±0,59 $p>0,25$	8,9±0,84	8,6±0,63 $p>0,5$	4,3±0,15	4,4±0,17 $p>0,5$	9,3±0,47	9,8±0,49 $p>0,5$

кацией общепринятых графиков Лайнуивера — Бэрка.

Как оказалось в этой модификации экспериментов, возникающее в условиях доклинической стадии ботулинической интоксикации ингибирование активности Na, К-АТФ-аз имеет сложный генез. Причем в микросомальной фракции двигательной зоны коры головного мозга имеет место сочетание конкурентного и неконкурентного ингибирования фермента, о чем свидетельствуют параллельное возрастание $K_м$ и снижение максимальной скорости гидролиза. Торможение активности Na, К-АТФ-азы фракции неочищенных синаптосом той же зоны мозга носило характер неконкурентного ингибирования, на что указывало снижение максимальной скорости гидролиза при отсутствии изменений $K_м$. Неконкурентный характер ингибирования отмечен нами для Mg-АТФ-азы двигательной зоны коры головного мозга (фракции тяжелых микросом). Mg-АТФ-аза фракции неочищенных синаптосом этой же зоны угнеталась по конкурентному типу.

Изучение удельной активности ферментов на паралитической стадии интоксикации позволило установить стабильное снижение активности Na, К-АТФ-азы фракций тяжелых микросом и неочищенных синаптосом двигательной зоны коры головного мозга и поясничного отдела спинного мозга. Между тем удельная активность Mg-АТФ-азы различных субклеточных фракций спинного и головного мозга нормализовалась.

В последующих экспериментах in vitro с предварительной преинкубацией фракций тяжелых микросом и неочищенных синаптосом двигательной зоны коры головного мозга и спинного мозга с ботулиническим токсином в концентрациях, превышающих таковые в опытах in vivo примерно в 30 раз, не было выявлено сколько-нибудь заметных изменений активности Na, К- и Mg-АТФ-аз биологических мембран. Последнее убедительно свидетельствует о том, что выявленное нами стабильное угнетение активности транспортных АТФ-аз при ботулинической интоксикации является следствием модификации биологических эффектов токсина в макроорганизме.

Анализируя генез обнаруженных нарушений активности АТФ-азных систем, следует высказать предположение о возможности образования в инкубационный период интоксикации под влиянием токсина различных продуктов метаболизма, обеспечивающих возникновение конкурентного и неконкурентного ингибирования Na, К-АТФ-аз различных субклеточных фракций спинного и головного мозга.

МНОГОФАЗНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

В. Н. АМАТУНИ

Ленинград

В последнее время появились работы, в которых отмечается, что в зависимости от концентрации и времени от момента введения нейротропных средств можно наблюдать противоположные эффекты [Gardos и соавт., 1978; Meinertz и соавт., 1979].

Довольно наглядно это было показано при исследовании влияния 9-тетрагидроканнабинола на артериальное давление наркотизированных кошек [Siqueira и соавт., 1979]. Авторы установили, что 2—10 мг/кг вещества вызывало в первые 10—15 с снижение давления, затем повышение и, наконец, вновь более длительное снижение (до 20 мин).

Подобный пример разнонаправленного действия отмечен и для холинолитиков (скополамин, дитран) в исследованиях на добровольцах [Ketchum и соавт., 1973]. С морфином было показано, что в зависимости от дозы морфин может вызывать как повышение, так и понижение температуры тела крыс [Lotti и соавт., 1965].

Тем не менее систематических исследований, направленных на выяснение природы подобных явлений, нами в литературе не обнаружено.

Целью данной работы было экспериментальное получение многофазности действия нейротропных средств при остром введении в исследованиях на целом организме.

В качестве модельного соединения выбрано вещество центрального холинолитического типа действия амизил, в качестве соединения сравнения вещество холиномиметического типа действия ареколин.

Методы исследования. Опыты выполнены на белых крысах обоего пола массой 170—240 г при содержании их в стандартных условиях вивария. Эксперименты проводились в летний период с мая по июль и в зимний период с октября по ноябрь.

Состояние холинергической системы организма крысы оценивали по изменению величины $ЕД_{50}$ ареколина, вызывающей тремор. Данный методический прием был выбран по следующим соображениям. Согласно работам С. Н. Голикова [1956], С. Н. Голикова и С. И. Локтионова [1966] с помощью холиномиметика ареколина можно наиболее полно оценить холинолитические свойства соединений. Кроме того, Л. Г. Полевой [1970] и А. И. Громов [1975] применили метод взаимоотношения холиномиметика и холинолитика для оценки центрального действия холинолитиков на

целом организме. Нами [Аматуни В. Н., Георгианова Е. К., 1979] было показано, что несколько модифицированная методика определения $ЕД_{50}$ ареколина достаточно тонко оценивает способность холинолитика блокировать холинореактивные системы животных.

Схема постановки экспериментов по определению $ЕД_{50}$ ареколина состояла в том, что после введения исследуемого соединения вводят тестирующие дозы ареколина и определяют число животных с тремором из каждой группы. Для вычисления величины $ЕД_{50}$ достаточно определить 2—3 действующие дозы ареколина с промежуточным эффектом появления тремора.

После подкожного введения тестирующих доз ареколина у крыс появляется тремор. Мы регистрировали тремор визуально. Каждая тестирующая доза ареколина вводилась группе крыс из 6 животных. Наличие тремора учитывали в альтернативной форме и только в том случае, когда тремор распространялся на все тело животного.

В целях усиления чувствительности методики нами применена ее модификация, которая заключалась в том, что перед регистрацией тремора животное помещали на край плексигласового ящика. В этом случае мы могли наблюдать тремор от его возникновения с кончика хвоста до момента, когда он захватывал все животное. Такая модификация повысила чувствительность методики примерно в 10 раз [Аматуни В. Н., Георгианова Е. К., 1979].

Амизил вводился внутрибрюшинно в дозах от 0,1 до 40,0 мг/кг. В этом случае величина $ЕД_{50}$ ареколина определялась через 30 мин после введения амизила. Дозы амизила в 0,2 и 1,0 мг/кг исследовались на протяжении 5 ч после их введения.

Ареколин, как фармакологическое соединение, вводился также внутрибрюшинно в дозах 0,01, 0,1, 1,0, и 4,0 мг/кг. Введение ареколина в качестве тестирующего вещества для определения $ЕД_{50}$ ареколина осуществляли через 30 мин. Помимо этого, для доз 1,0 и 4,0 мг/кг $ЕД_{50}$ определяли через 3 ч.

Параллельно с каждым определением $ЕД_{50}$ ареколина проводилось измерение $ЕД_{50}$ ареколина у животных, которые получали внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора в сроки введения исследуемых соединений.

Величина $ЕД_{50}$ рассчитывалась либо методом пробит-анализа [Finney, 1947], либо методом Литчфилда — Вилкоксона [Беленький М. Л., 1963]. Сравнение величин $ЕД_{50}$ проводилось по t-критерию. Все расчеты выполнены на ЭКВМ 15 ВСМ-5.

Результаты исследования. На рис. 1 графически представлено изменение $ЕД_{50}$ ареколина через 30 мин после введения различных доз амизила по сравнению с контрольными группами. Нетрудно видеть, что, начиная с 1 мг/кг, увеличение дозы амизила влечет за собой пропорциональное увеличение и $ЕД_{50}$ ареколина. Однако для дозы 0,2 мг/кг амизила мы наблюдаем достоверное снижение величины $ЕД_{50}$ ареколина. Это снижение свидетельствует о том, что при введении 0,2 мг/кг амизила требуется меньшая доза ареколина, чем контрольным животным, для вызывания тремора у 50% животных.

Исследование этой дозы амизила на протяжении длитель-

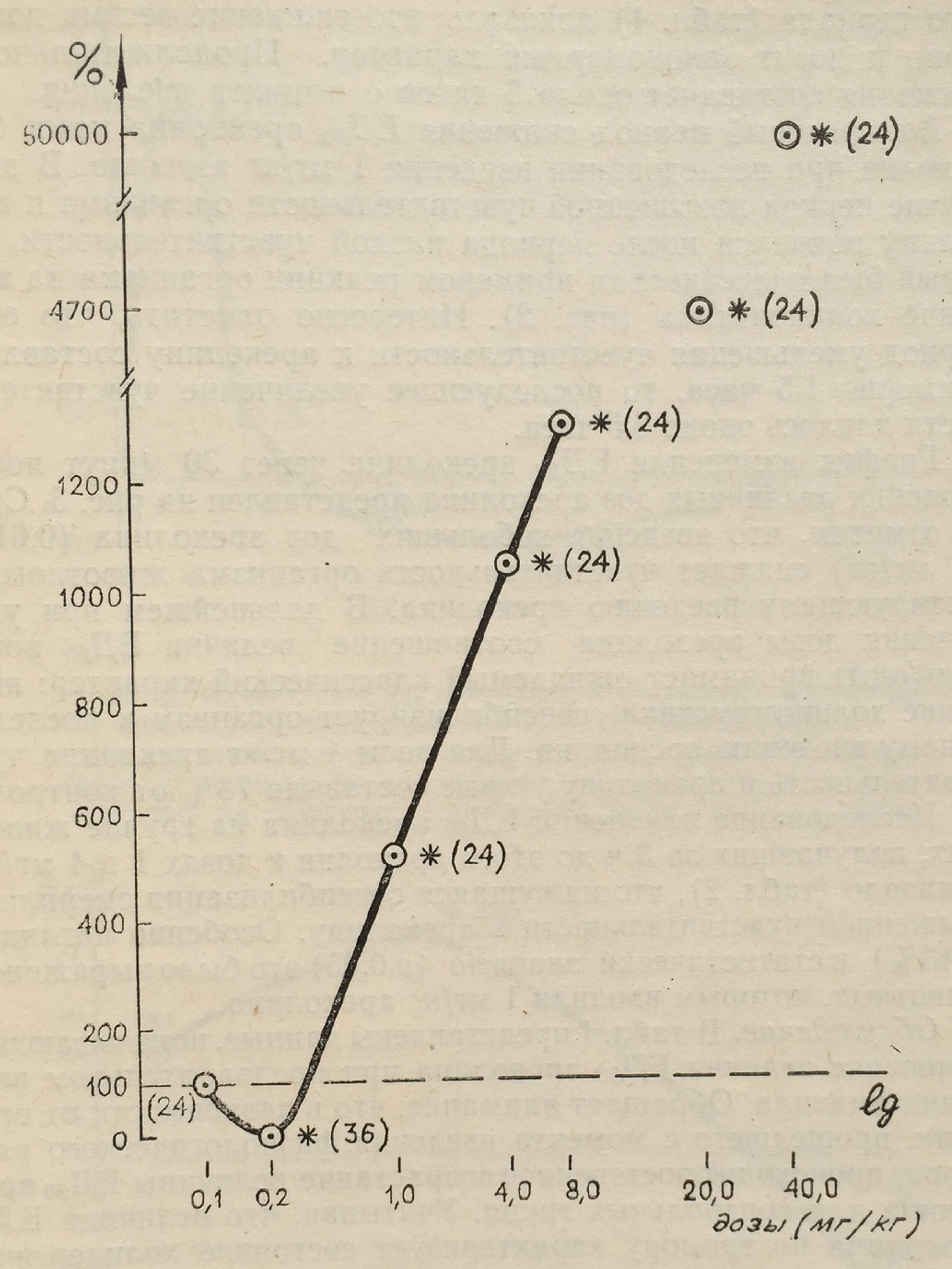


Рис. 1. Изменение $ЕД_{50}$ ареколина через 30 минут после введения различных доз амизила крысам.

По оси абцисс — значение доз амизила в мг/кг по логарифмической шкале; по оси ординат — изменение $ЕД_{50}$ ареколина по отношению к контролю. Среднее значение для контрольных групп приведено к 100 и обозначено пунктиром.

На рис. 1, 2 и 3 у каждой точки в скобках указано число животных, по которому определялось $ЕД_{50}$ ареколина.

Звездочкой отмечены значения, отличающиеся от контроля с $p < 0,05$.

ного периода (табл. 1) показало, что снижение весьма достоверно и носит закономерный характер. Продолжительность снижения составляет около 5 часов с момента введения.

Аналогичный период снижения $ЕД_{50}$ ареколина нами был выявлен при исследовании введения 1 мг/кг амизила. В этом случае период повышенной чувствительности организма к ареколину появился после периода низкой чувствительности, который был классическим примером реакции организма на введение холинолитика (рис. 2). Интересно отметить, что если период уменьшения чувствительности к ареколину составляет примерно 1,5 часа, то последующее увеличение чувствительности длилось около 3,5 часа.

График изменения $ЕД_{50}$ ареколина через 30 минут после введения различных доз ареколина представлен на рис. 3. Сразу отметим, что введение небольших доз ареколина (0,01 и 0,1 мг/кг) снижает чувствительность организма животного к тестирующему введению ареколина. В дальнейшем при увеличении дозы ареколина соотношение величин $ЕД_{50}$ контроль/опыт принимает ожидаемый классический характер: введение холиномиметика сенсибилизирует организм к последующему введению ареколина. Для дозы 4 мг/кг ареколина чувствительность к ареколину у крыс составила 73% от контроля.

Исследование изменений $ЕД_{50}$ ареколина на группе животных, получавших за 3 ч до этого ареколин в дозах 1 и 4 мг/кг, показало (табл. 2), что кажущаяся сенсибилизация сменилась снижением чувствительности к ареколину. Особенно наглядно (143%) и статистически значимо (р 0,05) это было выражено у животных, которым вводили 1 мг/кг ареколина.

Обсуждение. В табл. 1 представлены данные, показывающие изменение величин $ЕД_{50}$ ареколина при предварительном введении амизила. Обращает внимание, что в зависимости от времени, прошедшего с момента введения физиологического раствора, происходит постепенное возрастание величины $ЕД_{50}$ ареколина для контрольных групп. Учитывая, что величина $ЕД_{50}$ ареколина по тремору характеризует состояние холинергической системы организма, то подобное временное изменение этой величины указывает на реагирование холинергической системы на болевой стимул, обусловленный введением.

Следует обратить внимание и на то, что существует значительное расхождение величин $ЕД_{50}$ ареколина для различных контрольных групп (табл. 1 и табл. 2). Такое различие можно объяснить тем, что опыты поставлены в различные сезоны года: данные, представленные в табл. 1, относятся к летнему

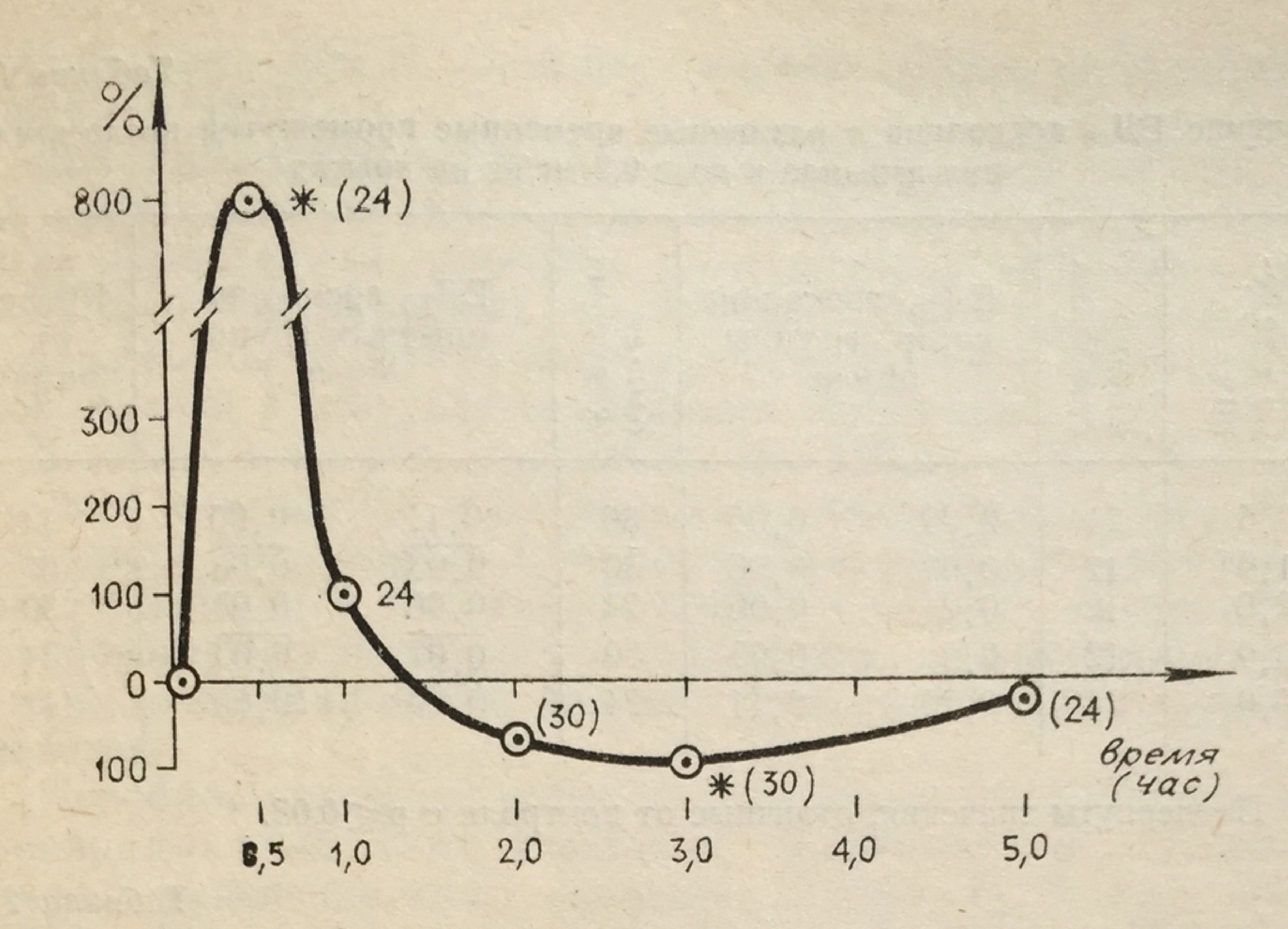


Рис. 2. Изменение $ЕД_{50}$ ареколина в различные временные промежутки после введения 1 мг/кг амизила крысам.

По оси абцисс — время измерения $ЕД_{50}$ ареколина после введения амизила; по оси ординат — процент изменения $ЕД_{50}$ ареколина по сравнению с контролем, приведенным к нулю.

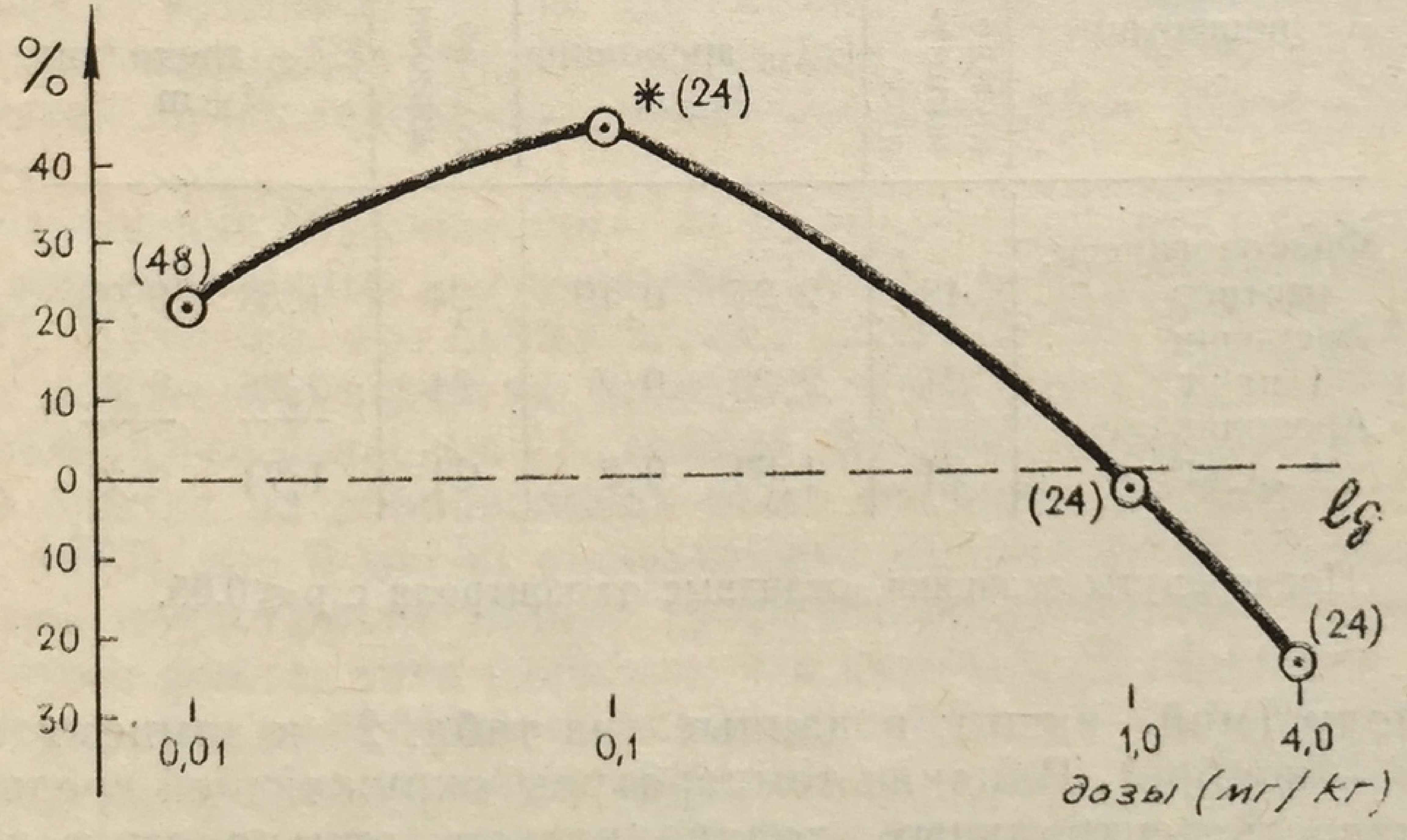


Рис. 3. Изменение $ЕД_{50}$ ареколина через 30 минут после введения различных доз ареколина крысам.

По оси абсцисс — значение доз ареколина в мг/кг; по оси ординат — процент изменения $ЕД_{50}$ ареколина по сравнению с контрольными группами. Среднее значение для контрольных групп приведено к нулю и обозначено пунктиром.

Таблица 1

Значение ЕД$_{50}$ ареколина в различные временные промежутки после введения амизила в дозе 0,2 мг/кг на крысах

Время после введения	Кол-во животных	ЕД$_{50}$ ареколина контр. группы M ± m		Кол-во животных	ЕД$_{50}$ ареколина опытных групп M ± m		Процент от контроля
0,5	24	0,28	0,06	36	0,11	0,06	41
1,0	12	0,09	0,06	30	0,03	0,03	35
2,0	12	0,2	0,06	24	0,06	0,03	30
3,0	12	0,2	0,03	30	0,07	0,03	34
5,0	24	0,26	0,11	24	0,29	0,09	112

Подчеркуты значения, отличные от контроля с $p \leqslant 0,05$.

Таблица 2

Значение ЕД$_{50}$ ареколина в различные временные промежутки после введения ареколина в дозах 1 и 4 мг/кг на крысах

Введенное вещество	Время после введения веществ					
	0,5 ч			3 ч		
	кол-во животных	ЕД$_{50}$ ареколина M ± m		кол-во животн.	ЕД$_{50}$ ареколина M ± m	
Физиологическ. раствор	48	2,25	0,19	24	1,58	0,09
Ареколин 1 мг/кг	24	2,23	0,2	24	2,26	0,2
Ареколин 4 мг/кг	24	1,66	0,2	24	1,71	0,1

Подчеркнуты значения, отличные от контроля с $p \leqslant 0,05$.

периоду (май—июнь), а данные из табл. 2 к зимнему (октябрь—ноябрь). Влияние температуры окружающей среды на активность центральных холинолитиков отмечалось в литературе [Abood, Biel, 1962]. Было показано и влияние сезонности на состояние холинергических систем организма. Так, в «зимний» период освобождение ацетилхолина из электростимулированной изолированной подвздошной кишки морской

свинки ниже, чем в «летний» период [Shoham-Moshonov, Weinstock, 1977].

Для ликвидации влияния указанных факторов каждый раз при проведении экспериментов обязательным являлась постановка параллельных опытов с контрольными группами в сроки введения исследуемых соединений. Подобное построение экспериментов практически исключало внесение систематической ошибки в результаты взаимного сравнения.

В табл. 1 и на рис. 1 представлены данные, показывающие, что доза амизила 0,2 мг/кг вызывает снижение величины ЕД$_{50}$ ареколина. Уменьшение дозы ареколина, вызывающей тремор, свидетельствует о повышении чувствительности организма к холиномиметику после острого введения холинолитика, т. е. в этой дозе холинолитик проявил свои холинопотенцирующие свойства.

Подобное явление в опытах на изолированных органах неоднократно отмечалось в работах фармакологов. Большой вклад в выяснение этого явления сделан В. М. Карасиком [1964]. Фундаментальные разработки механизма этого феномена выполнены В. Б. Прозоровским [1974]. Кроме того, известно, что амизил в дозах, составляющих гаммы на килограмм, оказывал положительное влияние, а при увеличении доз до 0,5 мг/кг отчетливо нарушал условнорефлекторную деятельность кроликов [П. П. Денисенко, 1965]. Облегчающее действие малых доз амизила описано А. Т. Селивановой [1969] в опытах по исследованию условнорефлекторной деятельности собак.

Улучшение обучения крыс по методике избегания отмечено при введении малых доз скополамина (0,1 мг/кг) [Leaf, Muller, 1965]. Известно, что скополамин в дозах 2—10 мг/кг уменьшает вызванную агрессию крыс, однако в дозах 0,3—1,0 мг/кг происходит ее усиление [Karczmar, Scudder, 1969].

В опытах на добровольцах было показано [Ketchum и соавт., 1973], что 5 мкг/кг скополамина вызывает брадикардию. Авторы представили только графический материал, не обсудив этого факта, хотя известно, что симптом брадикардии характерен для возбуждения парасимпатической нервной системы, что свойственно холиномиметикам, а не холинолитикам. В дальнейшем эти данные были подтверждены введением добровольцам 0,25 мг/кг атропина внутривенно [Lonnernolm, Widerlov, 1975].

Анализ литературных данных показывает, что отмеченное противопоставление в действиях малых и средних доз харак-

терно не только для холинолитиков, но и для веществ других фармакологических групп.

Доказательством симпатомиметического действия малых доз — адреноблокаторов служило наличие первичного возбуждающего действия веществ и ослабление их β-адреноблокирующих свойств [Cocco и соавт., 1978]. Для малых доз галоперидола 0,025 мг/кг было показано увеличение, а для средних 0,1 мг/кг снижение двигательной активности мышей [Strombom, 1977].

Стимуляторы дофаминовых рецепторов пирибедил и апоморфин в малых дозах вызывали моторную заторможенность, вместо гиперактивности и стереотипии [Post и соавт., 1976].

Усиление двигательной активности было выявлено после введения малых доз (20—60 мг/кг) фенобарбитала [Waters, Walczak, 1980], хлордиазепоксида [Sansone, Hano, 1979].

Интересно отметить, что помимо работ, в которых «необычный» эффект веществ регистрировался по поведенческим реакциям, встречаются работы, когда подобный характер изменений выявлен и по биохимическим показателям. Введение галоперидола увеличивает содержание гомованилиновой кислоты в стриатуме, однако начальным эффектом дозы 0,01 мг/кг явля-

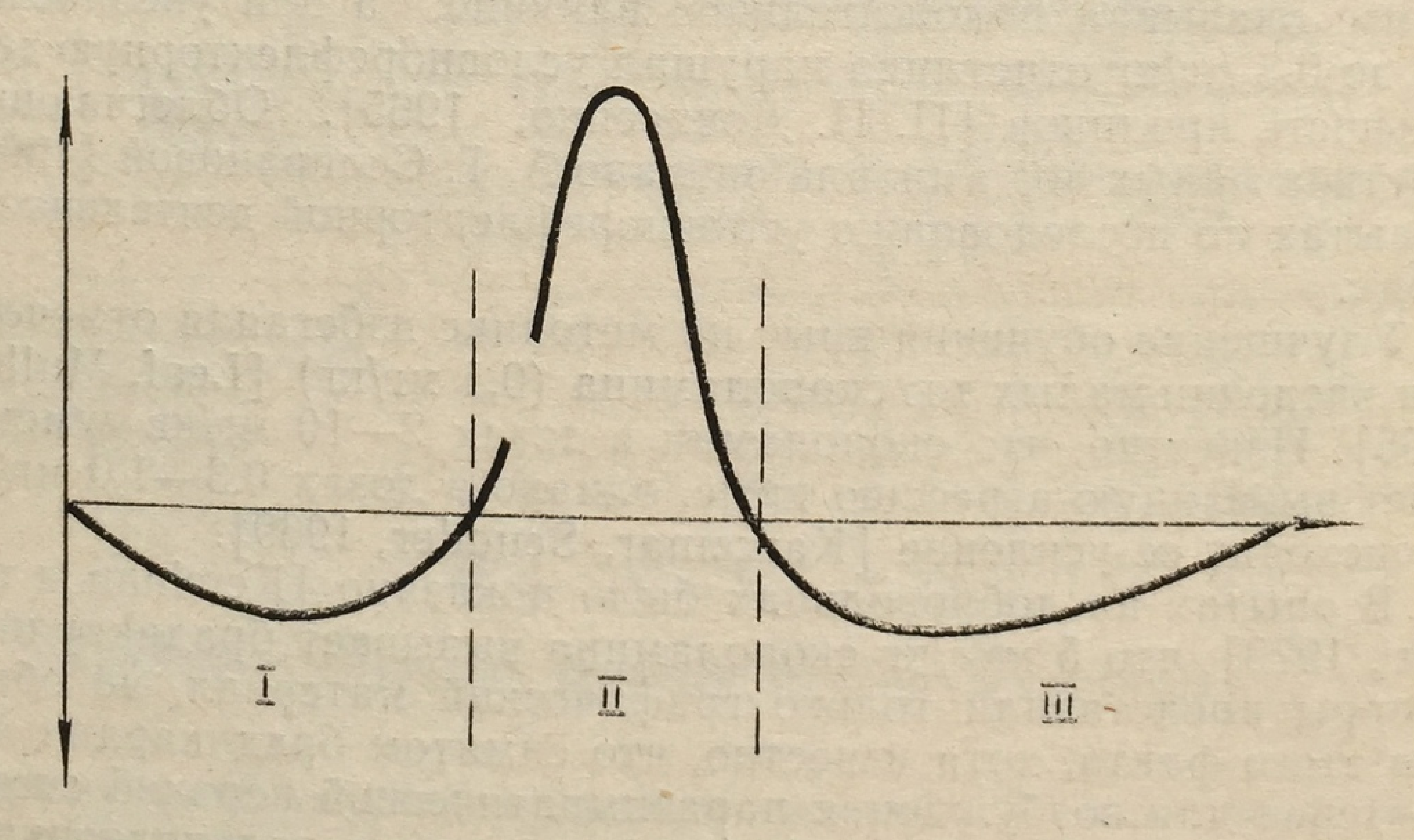


Рис. 4. Интегральная кривая действия веществ.
По оси абсцисс — неравномерная шкала изменения измеряемого эффекта по отношению к идентичному контролю: *I* — период начального действия веществ; *II* — период специфического действия веществ (по наблюдаемому признаку); *III* — период эффекта последействия веществ.

ется уменьшение ее содержания [Waidmeier, Delini-Stula, 1979]. Авторы не обсуждают данного эффекта, но опубликование подобного результата косвенно указывает на стабильность подмеченного снижения.

В литературе нами не обнаружены данные, показывающие подобный эффект для м-холиномиметиков. Тем не менее проведенные эксперименты (рис. 4) показали, что и для холиномиметика ареколина наблюдается эффект, направленный в сторону, противоположную действию средних доз.

Перечень работ, показывающих противопоставление эффектов малых и средних доз, можно было бы продолжить, но уже сейчас следует отметить, что подобное явление является общим для фармакологических веществ. Приведенные примеры подтверждают мнение В. М. Карасика и В. Б. Прозоровского [Прозоровский В. Б., 1974] о существовании этого эффекта как самостоятельной фармакологической реакции. Добавим, что эта реакция характерна для веществ, обратимо действующих на ЦНС и вмешивающихся в функционирование медиаторных систем организма.

Возрастание величины $ЕД_{50}$ ареколина через 30 мин после введения 1 мг/кг амизила по сравнению с подобной величиной для контрольных животных соответствует существующим представлениям об их взаимодействии [Голиков С. Н., Локтионов С. И., 1966]. С течением времени происходит восстановление исходной величины $ЕД_{50}$, а затем наблюдается снижение $ЕД_{50}$ по сравнению с контрольными животными. Снижение величины $ЕД_{50}$ говорит о том, что организм крысы становится более чувствительным к ареколину по сравнению с контрольными животными. Подобное увеличение чувствительности носило выраженный характер как по длительности его проявления, более трех часов, так и по достоверности изменений на третьем часу после введения амизила (рис. 2). Аналогичная фаза изменения чувствительности наблюдалась нами и через 3 часа после введения ареколина в дозе 1 мг/кг.

Таким образом, мы вновь, как и при действии малых доз, наблюдаем состояние, когда специфически характерное действие вещества меняется на противоположное.

Это явление «последействия» нейротропных средств, в частности для нейролептиков, отмечено при их хроническом введении [Е. Л. Щелкунов, 1964, 1971]. Помимо этого имеются работы, отмечающие этот эффект и после острого введения. Однократное введение скополамина 0,015 мг/кг и дитрана 0,05 мг/кг вызывет у добровольцев выраженную тахикардию

[Ketchum и соавт., 1973], которая сменялась брадикардией, и этот эффект держался довольно долго.

Наиболее выраженное последействие отмечено после острого введения нейролептиков [Moller, Christensen, 1975]. В этом случае последействие заключалось в пролонгации продолжительности стереотипии после периода ее сокращения.

Введение 0,75 мг/кг фенамина вызывает повышение двигательной активности мышей на 3—4 часа [Segal, Mandell, 1974]. Затем наступает фаза снижения двигательной активности на 30—40% по сравнению с контролем.

Сниженная двигательная активность после введения диазепама и бромазепама сменялась ее повышением по сравнению с контролем [Rastogi и соав., 1977].

Аналогичные примеры периодов последействия наблюдались после острых введений этанола, опиатов. Так, после периода снижения болевой чувствительности при введении β-эндорфина наблюдалась фаза повышения чувствительности к боли по сравнению с контролем [Huidobro-Toro, Way, 1978].

В табл. 3 в общем виде представлены фармакологические группы веществ с выявленными фазами как «начального» эффекта, так и «последействия».

Суммируя собственные и литературные данные, мы считаем, что в зависимости от дозы и времени в действии фармакологических веществ можно выделить наличие трех фаз (рис. 4): фазы начального действия, специфического действия и фазу последействия.

Таблица 3

Перечень фармакологических веществ с выявленными фазами противоположного действия при остром введении

Для периода „начального“ действия веществ	Для периода «последействия» веществ
Холинолитики	Холинолитики
Холиномиметики	Холиномиметики
Адреноблокаторы	Адреноблокаторы
Нейролептики	Нейролептики
Психостимуляторы	Психостимуляторы
Опиаты	Опиаты
Снотворные	Снотворные
Аминокислоты	Антидепрессанты
	Транквилизаторы
	Этанол

Так как в литературе нами не обнаружены столь сложные закономерности действия веществ в зависимости от времени, вполне естественно предположить, что данная фазовая зависимость является интегральной кривой многообразного действия веществ.

Безусловно, процесс специфического действия вещества должен полностью входить составляющей в эту интегральную кривую. А если принять полное согласие специфического действия фармакологических веществ с оккупационной теорией Кларка [Комиссаров И. В., 1969], то кривая этого процесса не должна иметь резких перегибов. Она должна изображаться плавной линией повышения, достижения определенного уровня и плавного спада.

Вычленяя гипотетическую кривую специфического действия из обобщенной кривой, мы можем получить еще одну составляющую общего процесса (рис. 5). Нетрудно видеть, что эта кривая отображает процесс постоянного противодействия специфическому действию веществ.

Выявленное сходство в эффектах отмеченных фаз, существование большого набора соединений с подобными явлениями, значительные различия в механизмах действия представлен-

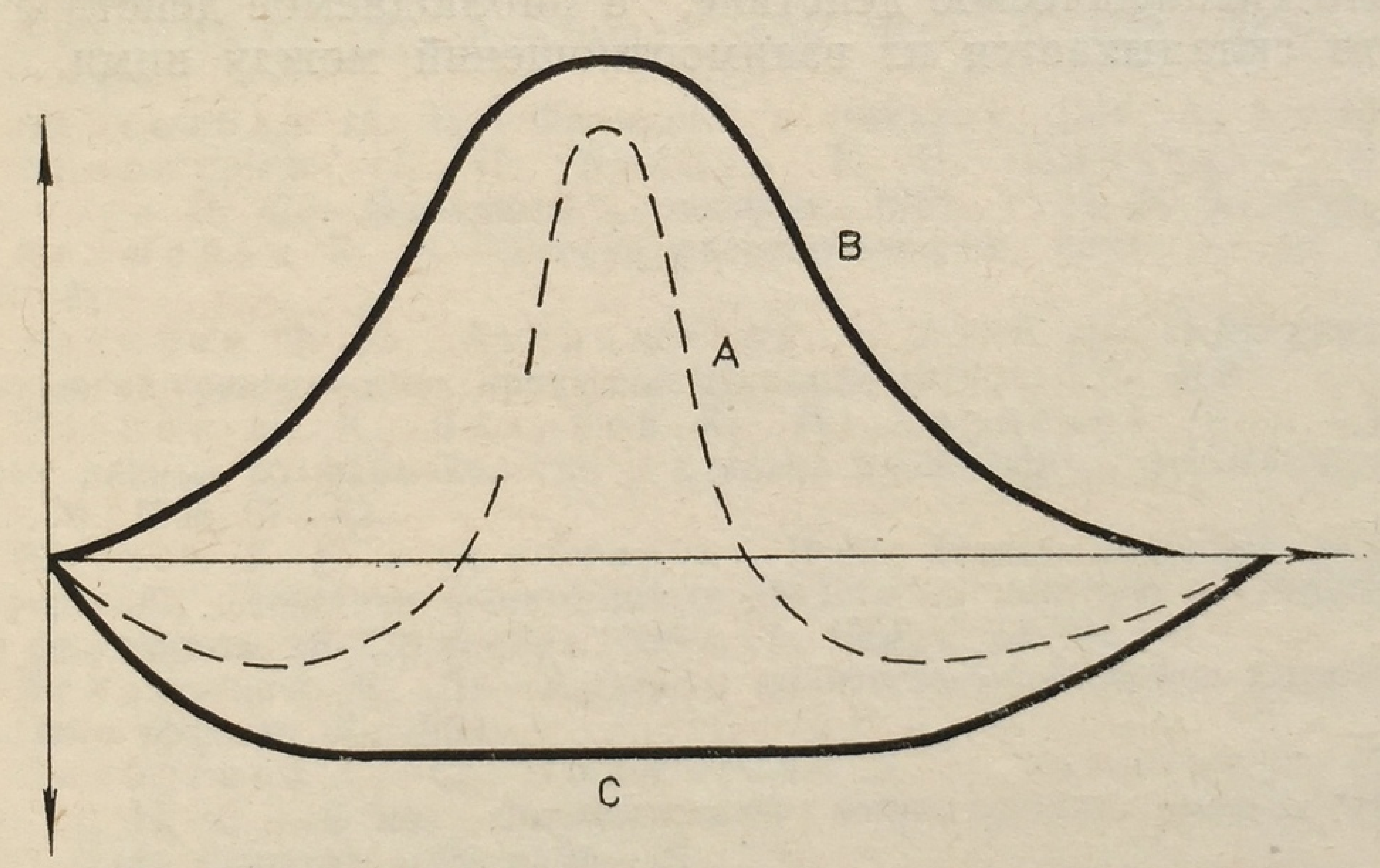


Рис. 5. Предполагаемые составляющие представленной интегральной кривой.
Обозначение осей абсцисс и ординат те же, что и на рис. 4. *A* — интегральная кривая действия веществ; *B* — кривая специфического действия веществ (по наблюдаемому признаку); *C* — кривая противодействия организма на введение вещества.

ных фармакологических групп — все это позволяет предположить, что выявленный процесс противодействия специфическому действию вещества представляет собой реакцию организма на введение фармакологического вещества.

Исходя из имеющихся ориентировочных данных, можно представить и некоторые общие характеристики, которые должны принадлежать этому выявленному процессу. Так, следует отметить, что при остром введении веществ мы должны наблюдать незначительную выраженность амплитуды процесса, в зависимости от дозы вводимого вещества должна изменяться амплитуда процесса, следует ожидать наличие какого-то предела максимального значения амплитуды и длительности процесса, длительность выявленного процесса должна всегда перекрывать длительность специфического действия вещества в средних дозах.

Таким образом, на основании представленного материала мы заключаем, что при введении фармакологических веществ нейротропной активности, обладающих обратимым действием на ЦНС, в организме, по-видимому, параллельно и отчасти независимо развиваются два противоположных процесса: процесс специфического действия вещества и реакция организма на это специфическое действие, а наблюдаемое действие веществ складывается из взаимоотношений между ними.

ЛИТЕРАТУРА

Абрамченко В. В., Омельянюк Е. В. — Акушерство и гинекология, 1977, № 11, с. 18—20.

Авакян О. М. — Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата норадреналина. Ереван, 1973.

Авакян О. М. — Журн. Всесоюзн. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1976, т. 14, № 2, с. 165.

Авакян О. М. — Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.

Александров В. Н. — Стоматология, 1974, 3, 42.

Алов И. А. — Тр. Харьковского мед. института, 1957. Сб. 15, с. 31.

Аматуни В. Н., Георгианова Е. К. — Бюлл. экспер. биол. и медицины, 1979, № 14, 93—79. Деп. от 24 апр. 1979.

Андронова Т. А. — Бюлл. эксп. биол. и мед., 1980, № 6, с. 737—739.

Андронова Т. А. — Бюлл. эксп. биол. и мед., 1981, № 3, с. 355—356.

Ардентова Н. Н. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 1, с. 23—29.

Ардентова Н. Н., Бендер К. И., Панченко Е. В., Хохлова Д. С. — Фармакол. и токсикол., 1981, т. 44, № 5, с. 554—558.

Арушанян Э. Б. — Успехи физиологических наук, т. 10, № 2, с. 45—72.

Архипов В. И., Азерашвили А. А. — В кн.: Нейрохимия и физиология синаптических процессов. Пущино, 1976, с. 157—168.

Барков Н. К., Вихляев Ю. И., Харкевич Д. А. — В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда, М., 1958, 67—83.

Батрак Г. Е. и соавторы. — В кн.: Тезисы докладов научной конференции «Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию». 18—20 ноября 1968 г. Л., 1968, с. 23—24.

Беленький М. Л. — Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.

Белоусова С. С., Волынский Б. Г., Мартынов Л. А., Солун Н. С. — В кн.: Фармакология нейротропных средств. Труды, т. С 1 (118). Саратов, 1980, с. 25—29.

Бендер К. И. — О закономерности действия нейротропных веществ на дыхание. Автореферат дисс. докт. Саратов, 1970.

Бендер К. И., Ардентова Н. Н. — Фармакол. и токсикол., 1979, т. 42, № 4, с. 356—362.

Бендер К. И., Ардентова Н. Н. — Формакол. и токсикол., 1979 а, т. 42, № 6, с. 655—658.

Бендер К. И., Боброва Л. А., Купчиков В. В.— Фармакол. и токсикол., 1980, № 2, с. 202—205.

Бендер К. И., Герасимова О. В.— Фармакол. и токсикол., 1975, т. 38, № 5, с. 555—559.

Бендер К. И., Герасимова О. В.— Фармакол. и токсикол., 1976, т. 39. № 5, с. 552—556.

Бендер К. И., Кузнецова С. Г.— Фармакол. и токсикол., 1982, т. 45, № 1, с. 59—62.

Бендер К. И., Макаров В. В.— Фармакол. и токсикол., 1977, т. 40, № 2, с. 148—153.

Бендер К. И., Макаров В. В.— Фармакол. и токсикол., 1978, т. 41, № 2, с. 158—162.

Бендер К. И., Селиверстов Г. А.— Фармакол. и токсикол., 1982, т. 45, № 4, с. 30—34.

Богомолец В. И.— Физиологический журнал УССР, 1979, т. 25, № 5, с. 543—549.

Богословская С. И. — В кн.: V Поволжская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов. Ярославль, 1969 с. 543—549.

Болдырев А. А., Твертиев В. А.— Молекулярная организация и механизм функционирования Na-насоса. М., Итоги науки и техники, серия «Биофизика», т. 10, 1978.

Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В.— В кн.: Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности. Под ред. Бехтеревой Н. П. М., Медицина, 1979, с. 165—198.

Бородкин Ю. С., Крауз В. А.— Фармакология краткосрочной памяти. М., Медицина, 1978.

Бузников Г. А.— Становление эндокринных функций в зародышевом развитии.— М., Наука, 1966, с. 40—47.

Бульон В. В.—Изучение влияния этимизола на энергетический обмен головного мозга. Автореф. дис. канд. Л., ИЭМ АМН СССР, 1975.

Вайсфельд И. А. — Журн. Всесоюзное хим. общество им. Д. И. Менделеева, 1976, т. 21, № 2, с. 204—209,

Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М.— Психофармакология эмоций. М., Медицина, 1976.

Васильев П. В., Белай В. Е.— Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1965, т. 9, № 3, с. 12—16.

Ведерников Ю. П.— Фармакол. и токсикол., 1969, № 4, с. 396—399.

Великий Н. Н., Пархомец П. К. — В кн.: Витамины, т. 9. Киев, 1976, с. 3—15.

Великий Н. Н., Халмурадова А. Г., Пархомец П. К.— В кн.: Пентозофосфатный путь превращения углеводов и его регуляция. Тезисы докл. симпозиума, Гродно, 1978, с. 30—34.

Вислобоков А. И., Лосев Н. А., Зайцев Ю. В. — Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1979, т. 65, № 4, с. 549—556.

Вислобоков А. И., Мнухина Р. С.— Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1975, т. 61, № 6, с. 917—924.

Волынский Б. Г., Иконникова Е. И., Мартынов Л. А., Солун Н. С.— В кн.: Артериальная гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Саратов, СГУ, 1980, с. 52—55.

Волынский Б. Г., Мартынов Л. А., Солун Н. С.— В кн.:

Физиология вегетативной нервной системы. Т. 1. Куйбышев, 1979, с. 107—108.
Волынец Е. С.— Тезисы доклада на Всесоюзной конференции по мышечной биохимии. М. — Л., Наука, с. 31—32, 1966.
Волынец Е. С., Мозговая Е. Н., Шляхова Е. А.— Вопросы медицинской химии, 1966, 12, № 5, 492—496.
Вундер П. А., Вундер В. П.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1973, № 8, с. 109—111.
Вундер П. А., Вундер В. П., Андронова Т. А.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1976, № 11, с. 1373—1374.
Вундер П. А., Иванова И. И., Лапшина В. Ф. — Пробл. эндокринол., 1978, т. 24, № 5, с. 66—70.
Газенко О. Г., Григорьев А. И., Наточин Ю. В.— Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1980, т. 14, № 5, с. 3—10.
Геллер Л. И.— Проблемы эндокринологии, 1976, т. 22, № 1, с. 92—100.
Герасимова О. В.— В кн.: Фармакология нейротропных средств. Труды Сар. мед. института. Т CI (118). Саратов, 1980, с. 29—33.
Гефтер Ю. М., Борисов П. И., Добринская М. А., Захарова А. В., Романчук Л. А., Рубина Х. М., Четверикова Е. К., Щербак И. Г. — В кн.: Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ. Вып. II. Л., 1962, с. 5—12.
Голиков С. Н.— Фармакол. и токсикол., 1956, т. 19, № 2, с. 38.
Голиков С. Н., Локтионов С. И.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1966, № 4, с. 61.
Горпинченко Е. И. — Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1976, т. 52, с. 776—782.
Горпинченко Е. И.— Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1980, т. 26, № 1, с. 128—131.
Гришина В. М., Старикова С. М.— Научные труды Пермского фармацевтического института, вып. 3, Пермь, 1969, 51—53.
Громов А. И.— Фармакол. и токсикол., 1975, т. 38, № 2, с. 145.
Громова Е. А.— В кн.: Структурно-функциональные основы механизмов памяти. М., Наука, 1976, с. 98—119.
Гублер Е. В.— Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов, Л., Медицина, 1978.
Гулькевич Ю. В.— Акушерство и гинекология, 1965, 6, 10—15.
Данилейко В. И.— Физиол. журнал АН УССР, 1962, т. 8, № 2, с. 220—230.
Дарбинян Т. М. — Нейролептанальгезия. М., Медицина, 1969.
Дашевский В. Г.— Конформации органических молекул. М., Химия, 1974, с. 432.
Денисенко П. П.— В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. М., 1965, с. 16.
Дмитриев А. В.— В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, с. 29—35.
Доброхотов В. Н., Валвас В. С.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1974, т. 77, № 4, с. 102—105.
Добринская М. А.— В кн.: Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ. Вып. II. Л., 1962, с. 13—18.
Долгова Н. П.— Бюлл. эксп. биол. и мед., 1980, т. 89, с. 304—307.
Долина О. А., Штейнгольд Е. Ш., Саркисян С. С.—

Материалы Всесоюзного симпозиума по применению релаксантов. М., 1963, с. 14—15.

Дунаевская М. Б. — В. кн.: Проблемы терапии. М., 1968, с. 263—269.

Езриелев Г. И. — Новые аспекты патогенеза алкоголизма. Л., 1975, с. 43—53.

Ельцова З. И., Комендантова М. В. — Фармакол. и токсикол., 1976, 1, 14—17.

Епифанова О. И., Чумак М. Г.— Цитология, 1963, № 4, с. 455—458.

Жоров Б. С.— Журн. структ. хим., 1981, т. 22,1, с. 8—12.

Заводская И. С., Мигас З. А., Бульон В. В.— Бюлл. эксп. биол. и мед., 1975, т. 79, № 3, с. 54—55.

Зорян Е. В.— Фармакол. и токсикол., 1970, 5, 518.

Зорян Е. В., Ткаченко И. А.— В кн.: Фармакология нейротропных средств. Саратов, 1980, т. 118, вып. 1, с. 21—25.

Илюхина В. А. и др. Электрофизиологические корреляты артифициальных стабильных функциональных связей. — В кн.: В. М. Смирнова. Стереотаксическая неврология. М. — Л., 1976.

Ильина А. И., Тонких А. В.— Труды физиол. ин-та им. И. П. Павлова АН СССР, 1947, т. 2, с. 3.

Ильюченок Р. Ю. — Фармакология поведения и памяти. Новосибирск, Наука, 1972.

Ильюченок Р. Ю. — Журн. высш. нервн. деят., 1974, т. 24, № 6, с. 1211—1221.

Капрелова Т. С.— Некоторые особенности действия анальгетиков на углеводный обмен. Автореф. дисс. канд. Саратов, 1973.

Карасик В. М.— В кн.: Всесоюзное физиологическое о-во им. И. П. Павлова. Съезд 10-й. Материалы. М.—Л., 1964, т. 1, с. 63.

Кацнельсон З. С., Стабровский Е. М. — Гистология и биохимия мозговой ткани надпочечников. Л., Медицина, 1975.

Кисели Д. — Практическая микротехника и гистохимия. Бухарест, 1962.

Классон А. Г., Райцис А. Б.— Лабораторное дело, 1973, № 4, с. 231—233.

Кобаладзе С. Г., Гиогобиани А. М.— Материалы конференции. Проблемы клинич. и эксперим. фармакотерапии и лекарств. осложнений. Тбилиси, 1979, 91—93.

Коваленко Е. А., Гуровский Н. Н.— Гипокинезия. М., Медицина, 1980.

Комендантова М. В. — В кн.: Теория и практика стоматологии. Труды ММСИ. М., 1967, 11, 90.

Комендантова М. В., Кузина Н. В.— Фармакол. и токсикол., 1966, 1, 5.

Комендантова М. В., Кузина Н. В.— В кн.: Тез. научн. конф. «Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию», 10—20 ноября, 1968. Л., 1968.

Комендантова М. В., Шумилина З. И.— Фармакол. и токсикол., 1970, 2, 163—165.

Комиссаров И. В.— Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии. М., 1969, с. 216.

Кондрашова М. Н., Ананенко А. А.— Руководство по

изучению биологического окисления полярографическим методом. М., 1973, с. 106.

Коронакис П., Селье Г.— В кн.: Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии, 1976, с. 27—48.

Крикунов В. П., Андерсон А. А., Юдина Т. И., Шибалкин В. Д.— Вопросы ревматизма, 1980, 4, 58—62.

Кругликов Р. И.— Журн. высш. нервн. деят., 1971, т. 21, № 2, с. 419—422.

Кругликов Р. И.— Успехи физиол. наук, 1978, т. 9, № 3, с. 3—27.

Кудрин А. Н., Пономарев Г. Т.— Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М., Медицина, 1963.

Кузин В. П. — В кн.: Сосудистая стенка. Рязань, 1976, с. 40.

Кузина Н. В.— Фармакол. и токсикол., 1965, 6, 647.

Кузнецов В. И., Смирнова И. Л.— В кн.: Актуальные вопросы эпидемиологии и клиники инфекционных болезней. Саратов, 1976, с. 57—62.

Кузнецова С. Г.— В кн.: Фармакология нейротропных средств, Труды СМИ, т. 101 (118). Саратов, 1980, с. 39—43.

Кузнецова С. Г., Красильникова Н. А.—В кн.: Биологически активные вещества, микроэлементы, витамины и др. в растениеводстве, животноводстве и медицине. Саратов, 1975, с. 88—90.

Кулинский В. И.— Пробл. эндокринол., 1968, № 2, с. 115.

Кулинский В. И., Иванов В. В.— Пробл. эндокринол., 1974, т. 20, № 6, с. 56—59.

Кулинский В. И., Костюковская Л. С.— Лабораторное дело, 7/12, 1969.

Лагучев С. С.— Докл. АН СССР, 1964, т. 157, № 4, с. 1001—1002.

Лакин В. В.— Изучение процесса взаимодействия некоторых белково-пептидных гормонов и других циклазэргических веществ с плазматическими мембранами клеток печени крыс. Автореф. дисс. канд. М., 1977.

Лакин В. В., Богословская С. И., Яковченко В. А., Мауко В. Б.— В кн.: Современные вопросы медицины и биологии, М., 1981 (депонировано во ВНИИТИ), с. 110—116.

Лампе Л. с соавт.— Интенсивный родовой блок. Будапешт, 1979.

Лапин И. П.— В кн.: Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. Л., 1970, с. 13.

Лапина И. А., Морева Е. В.— Журн. высш. нервн. деятельности, 1976, т. 26, № 6, с. 1296—1300.

Макаров В. В.— Фармакол. и токсикол., 1980, т. 43. № 5, с. 551—555.

Малыгина Е. И.— В кн.: Фармакология — здравоохранению. Тезисы IV Всесоюзного съезда фармакологов. Л., 1976, с. 129.

Манойлов С. Е., Вовен Б. А., Полосова Р. Г., Сидорова Н. Д.— Биохимия, 1966, т. 31, в. 3, с. 613—618.

Марков Х. М., Полищук В. С.— В кн.: Нейрогуморальные механизмы артериальной гипертонии. Сибирское отделение. Новосибирск, Наука, 1978, с. 228.

Мина М. В., Клевезаль Г. А.— В кн.: Рост животных, М., 1976.

Миронова Г. Д., Сирота Т. В.— В кн.: Биофизика сложных систем и радиационных поражений. М., Наука, 1977, с. 228—236.

Монцевичюте-Эрингене Е. В. — Патол. физиол. и экспериментальная терапия, 1964. т. 8, № 4, с. 71—78.

Морева Е. В., Бульон В. В.— Фармакол. и токсикол., 1975, т. 38, № 6, с. 693—695.
Морева Е. В., Бульон В. В. — Фармакол. и токсикол., 1979, т. 42, № 6, с. 625—627.
Неженцев М. В. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 6, с. 720—724.
Никольская И. С. — Цитология, 1973, т. 15, № 5, с. 570—576.
Никулин А. А., Воронков И. Ф., Петров В. К. и др.— В кн.: Тезисы научн. сообщений 12-го съезда Всесоюзного физиологического о-ва им. И. П. Павлова. Т. 2. Л., 1975, с. 116.
Никулин А. А., Трошина А. Е., Петров В. К. и др.— В кн.: Фармакология — здравоохранению. Л., 1976, с. 152.
Никулин А. А., Воронков И. Ф., Петров В. К. и др.— В кн.: Материалы пленума Правления ВНОФ. Горький, 1980.
Ойвин И. О., Гапонюк П. Я.— В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. М., 1969, 248—275.
Оноприенко Н. В.— Труды научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора В. С. Груздева. Казань, 1966, 188—189.
Оноприенко Н. В.— Некоторые вопросы диагностики, классификации и терапии дискоординированных сокращений матки в родах. Дисс. докт. Саратов, 1969.
Осинская В. О.— Биохимия, 1957, № 3, с. 537.
Осипова Н. А., Селезнева А. И., Уткина Т. Н.— Анестезиол. и реаниматол., 1980, № 1, с. 3—9.
Островская Г. З.— Фармакол. и токсикол., 1979. № 4, с. 349—351.
Панавене Д. П.— Лабораторное дело, 1974, 9, с. 542—544.
Панченко Е. В.— В кн.: Фармакология нейротропных средств. Труды СМИ, т. CI (118). Саратов, 1980, с. 34—39.
Парин В. В., Виноградов В. М., Разумеев А. Н.— Космическая биология и медицина, 1969, т. 3, № 1, с. 20—32.
Паткина Н. А.— В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, с. 36—40.
Персианинов Л. С. — Основы клинической кардиологии плода. М., 1967.
Першин Г. Н., Новицкая Н. А.— В кн.: Фармакология нейротропных средств, Л., 1963, 210.
Пирс Э. — Гистохимия. М. Иностранная литература, 1962.
Плешкова С. М.— Тр. Казахск. НИИ эпидемиол., микробиол., и инфекц. болезней. Алма-Ата, 1975, т. 10, с. 28—33.
Полевой Л. Г.— В кн.: Фармакологическая регуляция жизнедеятельности через холинергические системы. Л., 1970, с. 43.
Прозоровский В. Б.— Фармакол. и токсикол., 1974, № 4, с. 494.
Раскуратов Ю. В.— Акушерство и гинекология, 1977, № 8, с. 35—36.
Рачков А. К.— Влияние средств медиаторного типа действия на метаболизм сосудистой стенки. Автореф. дисс. канд. Казань, 1978.
Рябуха А. К.— Докл. АН СССР, 1958, 122, № 3, с. 493—495.
Савельева Г. М.— В кн.: Современные методы исследования в акушерстве и гинекологии, М., 1963, 235—244.
Самойлов М. О., Никитин В. П., Семенов Д. Р.,

Майоров В. Н., Шерстнев В. В.— Бюлл. эксп. биол. и мед., 1981, т. 92, № 9, с. 266—269.

Самохвалов В. Г.— Исследование экспериментальной модели «стресс-ожидания». Дисс. канд. Харьков, 1976.

Сапронов Н. С.— Фармакол. и токсикол., 1979, т. 42, № 3, с. 216—221.

Селиванова А. Т.— Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность. Л., 1969.

Семенов С. П.— Цитология, 1977, т. 19, № 3, с. 278.

Сергеев П. В., Денисов Ю. П., Португалов С. Н.— Фармакол. и токсикол., 1979, № 5, с. 453—464.

Смирнов В. М.— Стереотаксическая неврология. Л., Медицина, 1976.

Смирнов В. М., Бородкин Ю. С.— Физиология человека, 1975, т. 1, № 3, с. 52.

Смирнов В. М., Бородкин Ю. С.— Артифициальные стабильные функциональные связи. Л., Медицина, 1979.

Смирнов В. М., Генкин А. А., Григорьева Н. Н.— Вопр. нейрохир., 1971, № 4, с. 45—50.

Соловьев В. Н., Зуева В. С.— Антибиотики, 1963, 8, 6, 516—520.

Стпанян Е. П., Баркан И. Н. — Докл. АН СССР, 1965, т. 165, № 2, с. 457—460.

Струков В. А.— Акушерство и гинекология, 1973, № 11, с. 61—63.

Сыркина П. Е. — Газовый анализ в медицинской практике. М., Медгиз, 1956, с. 96—97.

Сытинский И. А. — Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. М., 1980, с. 90—93.

Ткаченко И. А., Зорян Е. В.— Фармакол. и токсикол., 1980, № 1, с. 107—109.

Торчинский Ю. М.— Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М., Наука, 1971.

Трауготт Н. Н. и др.— Очерки психофармакологии человека. Л., 1968.

Тринус Ф. П. — В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, с. 350.

Ускова Н. В. — Отравления противогистаминными средствами. — В кн.: Отравления в детском возрасте, 1977, с. 130—134.

Ускова Н. В. — В кн.: Нейрофармакология (новые препараты в неврологии). Тезисы Всесоюзной конф. Л., 1980, с. 174—175.

Утевский А. М. — В кн.: Биогенные амины. Материалы Всесоюзн. научн. конф. М., 1967, с. 286.

Франкфурт О. С.— Докл. АН СССР, 1968, т. 180, № 1, с. 251—253.

Федоров И. В. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1980, т. 14, № 3, с. 3—10.

Федоров Н. А.— Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. М., Медицина, 1979.

Фрейдман С. Л.— В кн.: IV Поволжская конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Саратов, 1966, т. 11, с. 31.

Фрейдман С. Л., Хлебников А. Н. — В кн.: Фармакология нейротропных средств. Вып. I. Саратов, 1980, с. 95—107.

Хауликэ И. — Вегетативная нервная система. Бухарест, 1978, с. 121—132.

Харкевич Д. А.— В кн.: Фармакология курареподобных средств, М., 1969, с. 39—198.
Хмара Н. Ф., Трухан А. С.— Вопросы медицинской химии, 1976, 22, № 2, с. 183—187.
Хромов-Борисов Н. В., Борисова Г. Ю., Александрова И. Я., Гольдфарб В. Л., Бровцина Н. Б., Зайцев Ю. В., Бородкин Ю. С.— Журн. высш. нервн. деят., 1978, т. 28, № 4, с. 761.
Червакова Т. В. — Вопросы охраны материнства и детства, 1964, 9, 69—74.
Чернух А. М.— Воспаление, М., 1979.
Шаталова А. А.— Вопросы медицинской химии, 1969, т. 15, в. 3, с. 323—327.
Шляхова Е. А.— Лабильные фосфаты мышц в условиях комбинированного наркоза с применением мышечных релаксантов. Автореф. дисс. канд. Днепропетровск, 1968.
Шрейберг Г. Л. — Проблемы эндокринол., 1962, № 3, с. 24.
Яхнина Д. Н.— Вопросы медицинской химии, 1980, вып. 1, с. 88—92.

Abood L. G.— Science, 1965, 141, 3587, 1277.
Abood L. G., Biel J. H. — Int. rev. of neurol., 1962, N. 4, p. 217.
Ajo D., Bossa M., Damiani A., Fidenzi R., Gigli S., Lanzi L., Lapiccirell A.— J. Theor, Biol., 1972, v. 34, N 1, p. 15—20.
Allen J S., Glover A. B., Mc Culloch M. W. et al. — Brit. J. Pharmacol., 1975, v. 54, p. 49.
Allen J. S., Glover A. B., Rand M. I. et al. — Ibid., 1972, v. 46, p. 527.
Anderson F. L., Jubiz W., Tsagoris et al.— Amer. J. Physiol., 1975, v. 228, N 2, p. 410—414.
Bailey J., North A. M.— Trans Faraday Soc., 1968, v. 64, p. 1499—1502.
Barker J. L., Crayton J. W., Wicoll R. A. — Science, 1971, v. 171, 3967, p. 208—210.
Barker S. B., Summerson W. N.— J. Biol. Chem., 1941, v. 138, p. 535—554.
Barstad J. A. B., Lilleheil G.— Arch. int. Pharmacodyn., 1968, v. 175, p. 375—390.
Behr J. P., Lehn J. M.— Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, v. 49, N 6, p. 1573—1579.
Beresford Rosemary et al.— Brit. J. Pharmacol., 1979, 65, N 1, p. 63—69.
Berl T., Cadnapaphornchaj P., Harbotile J. A., Schrier R. W.— J. Clinic. Investig., 1974, v. 53, p. 219—227.
Beveridre D. L., Radna R. J.— J. Am. Shem. Soc., 1971, v. 93, N 15, p. 3759—3764.
Bignami G.— Acta neurobiol. exp., 1976, v. 1336, N 1—2, p. 5—90.
Bygdeman S.— Acta Physiol. Scand. Suppl., 1963, v. 222, p. 1—66.
Boletti M., Cadrobbi P., Andino G. et al.— G. mal. infett. e parassit., 1973, N 8, p. 569—577.
Bonomo A., di Muccio L. — Minerva ginecol., 1979, N 7—8, p. 523—529.
Bridges T. E., Thorn N. A.— J. Endocrinol., 1976, v. 48, p. 265—276.
Broda E. (Брода Э.) — Эволюция биоэнергетических процессов. М., Мир, 1978.

Bureš J., Burešova O. J.— Compar. and Phsiol. Psychol., 1963, v. 56, p. 268—276.
Candiani A.— Minerva anestesiol., 1979, N 7—8, p. 536—556.
Canepa F. G., Pauling P. J., Sôrum H. — Nature, 1966, v. 210, p. 907—909.
Casy A. F., Hassan M. A., Wu W. C.— J. Pharm. Sci, 1971, v. 60, N 1, p. 67—78.
Chance B., Williams G. R.— J. biol. Chem., 1955, v. 217, p. 201—211.
Chidichimo G., Lely F., Russo N.— J. Theor. Biol., 1977, v. 66, N 4, p. 811—814.
Cocco G., Burkart F., Chu D., Follath F.— Eur. J. Clin. Pharmacol., 1978, v. 13, N 1, p. 1.
Coyer P. R., Halsey J. H., Strong E. R.— Comp. Biochem. and Physiol. 1981, v. 68, N 4, p. 579—587.
Costall B., Naylor R. S.— J. Pharm. Pharmac., 1974, 26, p. 30—33.
Culvenor C. C. J., Ham N. S.— Chem. commun., 1966, N 15, p. 537—539.
Damber J. E., Bergh A., Janson P. O.— Asta endocrinologica, 1978, 88, p. 611—618.
Das H. K., Ghosh N. C.— Aerospace Med., 1974, 45, N. 7, p. 716—720.
Davis H. P., Rosenzweig M. R., Bennet E. L., Orme A. E.— Pharm. Biochem. Behav., 1978, v. 8, p. 701—710.
Del Castillo J., Katz B.— J. Physiol., 1954, v. 124, p. 560—573.
De Castro J., Mundeleer P.— Anaesthesist, 1962, v. 11, N 1, p 10.
Delgado J. M. R., Roberts W., Miller M. M.— J. Physiol., 1954, v 17, N. 9, p. 587.
Desaiah D., H. K.— J. Pharmac., Exp. Ther., 1979, v. 208, N. 1, p. 80—85.
Desaiah D., Ho J. K.— J. Biochem. Pharmacol, 1977, v. 26, p. 89—92.
Deutsch J. A.— Science, 1971, v. 174, N. 4011, p. 788—794.
Dietz A. A., Lubrano T.— Analyt. Biochem., 1967, 20, p. 246.
Engle R. L, Rink R. D.— J. Surg. Res., 1976, v. 21, p. 7—16.
Erow J. Y.— Neuropsychopharmacology, 1979, N. 5, p. 177—186.
Esprsen W. G., Martin R. B.— J. Phys., Chem., 1976, v. 80, N. 7, p. 741—745.
Euler U. S. von Noradrenaline. Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. Springfield, 1956.
Ewing L. L., Van Demark N. Z.— J. Reprod. Fertil., 1963, N. 6, p. 17—24.
Fatt P., Katz B.— J. Physiol., 1952, v. 117, p. 109—128.
Ferriera S. H.— Brit. J. Clin. Pharm., 1980, 10, suppl. N 2, 2375—2455.
Finney D. J.— Probit Analysis. London, 1947.
Fietcher A. and Powell M.— Computer J., 1963, v. 6, p. 163.
Friedemann T. E., Haugen G. E.— J. Biolog. Chem., 1943, v. 147, p. 415—442.
Frinder B., Allweis C.— Behav. Biol., 1978, v. 22, N 2, p. 179—189.
Froimowitz M., Gans P. J.— J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, N 23, p. 8020—8025.
Fuller G. C., Bousguet W. F., Miya T. S.— Toxicol. appl. Pharmacol., 1972, v. 23, N 1, p. 10—19.

Gage P. W., Hamill O. P.— Br. J. Pharmacoil., 1976, v. 57, p. 263—272.

Gage P. W., Mc Burney R. M.— J. Membrane Biol., 1973, v. 12, p. 247—272.

Gallagher C. H., Jydah J. D.— Biochem. Pharmacol., 1967, v. 16, N 5, p. 883—895.

Garbard M., Barbin C., Horens J. M.— Psychopharmacol. Bull., 1980, v. 6, N 1, p. 40—42.

Gardos G., Cole F. O., Taray D. — Am. J. Psychiatr., 1978, v. 135, p. 1321.

Gelin B. R., Karplus M.— J. Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, N 24, p. 6996—7006.

Genson D. W., Christoffersen R. F.— J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, N 1, p. 362—368.

Gernain M., Proulx P.— J. Biochem. Pharm., 1965, v. 14, 1815—1819.

Gilbert R. P.— Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1959, v. 100, p. 346—349.

Gilbert J. C., Wyllic M. C.— J. Biochem. Pharmacol., 1975, v. 24, p. 551—556.

Godfraind T., Koch M. C., Verbeke N.— J. Biochem. Pharmacol. 1973, v. 22, p. 3305—3511.

Gold P. E., Haycock J. W., Macri J., Mc Caugh J. L.— Science, 1973, v. 180, N 4091 p. 1199—1201.

Goldberg E. (Гольдберг Е.). Цитировано по Г. Мауер. Диск-электрофорез. Теория и практика электрофореза в полиакриламидном геле. М. Мир, 1971, с. 175—176.

Goodman L. S., Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. London — Toronto, 1970.

Grabowska M., Antkiewicz J., Michalk J.— J. Pharm., Pharmac., 1974, v. 26, p. 75—80.

Guzek J. W., Janus J.— Endocrinologie, 1980, v. 75, N 1, p. 57—66.

Guzek J. W., Lesnik H. — Endocrinologie, 1968, v. 53, N 3/4, p. 189—200.

Haycock J. W., van Buskirk R., Mc Gaugh J. L.— Behav. Biol., 1977, v. 20, N 3, p. 281—311.

Herdklotz F. K., Sass R. L.— Biochim. Biophys. Res, Commun., 1970, v. 40, N 3, p. 583—588.

Hierro F. R., Palomeque A., Calvo M. et al.— Paediatrician, 1979, v. 8, p. 93—108.

Huckabee W. E.— J. clin. Invest., 1958, v. 37, p. 255—263.

Huidobro-Toro, Way E.— Eur. J. Pharmacol., 1978, v. 52, N 2, p. 179.

Hultman E. — Nature, 1959, v. 183, p. 108—112.

Huvärinen A. N., Nikkila E.— Clim. chim. Acta, 1962, v. 7, N 1, p. 140— 148.

Ittrich G.— Zbl. Gynäk., 1960, Bd. 82, H. 11, s. 429—438.

Izquierdo I., Thadder R.— Psychopharmacol., 1975, v. 43, N 1, p. 85—87.

IUPAC — IUB Comm. Biochem. Nomenclature.— Biochem., 1970, v. 9, p. 3471.

Jal S., Feldmuller F.— Arch. Internat. Pharmacodyn. et Therapie, 1975, v. 218, N 2, p. 239—251.

Judge D. Y., Dumars K. W.— AMA Anur. F. Dis. Child., 1953, v. 85, p. 545—553.

Karczmar A. G., Scudder C. L.— In «Agressive Behaviour». Eds. S. Garattini, E. B. Sigg. Amsterdam, 1969, p. 209.

Katz B., Miledi R.— J. Physiol., 1972, v. 224, p. 665—669.

Ketchum J. S., Sidell F. R., Crowell E. B., Adhajanian G. K., Hayes A. H.— Psychopharmacologia, 1973, v. 28, N 2, p. 121.

Kentish J. C., Nayler W. G.— J. Mol. and Cell. Cardiol., 1977, v 9, N 9, syppl., p. 25—26.

Kier L. B.— Mol. Pharmacol., 1967, v. 3, p. 487—494.

Knoll J.— «Orvosfudomany», 1978, 29, p. 131—154.

Knoll J., Knoll B.— «Arzneimittl-Forschung», 1958, 6, p. 330.

Koch J. H., Gallagher C. H.— Biochem. Pharm., 1965, v. 14, N 3, p. 237—244.

Kormano M.— J. Reprod. Fertill., 1967, 14, p. 427—437.

Krupp P.— «Therapiewoche», 1976, 18, p. 18, 986, 2891.

Laborit H. (Лабори Г.). — Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии. М., «Мир», 1974, стр. 8, 62,

Lasch H. G.— Verh. Dtsch. Ges. Pathol., 1978, v. 62, p. 2—10.

Leaf R. C., Muller S. A.— Fed. Proc., 1965, v. 24, N 2, p. 196.

Lee L. P. K.— Canad. J. Biochem., 1974, v. 52, v. 52, p. 586—593.

Levis D. J.— Psychol. Rev., 1960 v. 76, N 5, p. 461—472.

Lewis G. P.— In «Handbook of Experimental Pharmacology», New-York, 1970, v. 25, p. 516.

Lichtenberg D., Kroon P. A., Chan S. I.— J. Am. Chem. Soc., 1974, v. 98, N 18, p. 5934—5936.

Lilly J. C. — In «Reticular Formation of the Brain». Boston, Little Brown and Co, 1956, p. 705.

Lindstrom L. H.— Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1972, v. 275, N 3, p. 233—241.

Liquori A. M., Damiani A., Elefante G.— J. Mol. Biol., 1968, v. 33, N 2, p. 439—444.

Logan J. C., O'Donovan D. J.—J. Neurochem., 1976, v. 27, p. 187—189.

Lonnernolm G., Widerlov E.— Eur. J. Clin. Pharmacol., 1975, N 8, p. 233.

Lotti V. J., Lomax P., George R.— J. Pharmacol. Exp. Ther., 1965, v. 150, N 1, p. 135.

Loury O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall K. J.— J. Biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265—275.

Mac Manus J. P., Whitfield Y. F., Goudale T.— J. Cell. Physiol., 1971, v. 77, p. 103—116.

Mc Gaugh J. L.— Science, 1966, v. 153, p. 1351—1353.

Malik K. U., Ling J. M.— Circulat. Pes., 1969, v. 25, p. 1.

Masanobu Kotani, Toshimasa Onaya, Takashi Yamada.— Endocrinology, 1973, v. 92, N 1, p. 288—294.

Meinertz T., Just H., Kasper W., Rersting F., Breuing K. -H.— Lancet, 1979, N 8110, p. 270.

Melton K. L., Cline M. G.— Nature, 1967, v. 213, p. 98.

Micalizzi E. R., Pals D. T.— Life Sci., 1979, v. 24, N 22, p. 2071.

Mezler D. (Мецлер Д.) — Биохимия, М., «Мир», 1980, т. 2, с. 470—471.

Miller A. J.— Compar. and Physiol. Psychol., 1968, v. 66, p. 40—47.

Miller T. H., Priano L. L., Jorgensen J. H. et al.— Amer. J. Physiol., 1977, v. 232, p. 682—689.
Misanin J. R., Miller R. R., Levis D. J.— Science, 1968, v. 160. N 3827, p. 554—555.
Moller N. I., Christensen A. V.— J. Pharmacol., 1975, v. 6, N 3, p. 277.
Murai Shigeo, Ogura Yasumi.— Jap. j. Pharmacol., 1978, v. 28, N 4, p. 636—639.
Nernst.— Цитировано: Райскина М. В., Онищенко Н. А., Шаргородский Б. М., Шалимова К. М., Фельд Б. Н., Расторгуев П. П.— Методы пожизненного исследования метаболизма сердца. М., 1970, с. 41—42.
Nilsson E., Ingar D.— Akta anaesth. scand., 1967, v. 11, N 3, p. 121.
Nusynowitz M. Z.— Endocrinol., 1967, v. 80, p. 788—789.
Olds J.— In «Neurophsycho-pharmacology» ed by B. R. Bradlly et al., Amsterdam, 1959.
Olds J.— Annual. Rev. Physiol., 1959, v. 21, p. 381.
Parantainen G.— В кн.: Международный конгресс по воспалению. Материалы. Болонья, 1978, с. 144.
Piotrovsky L. B., Alexandrova I. J., Zaitsev Yu. V., Buljon V V.— Third Congress of the Hungarian Pharmacol. Society, Budapest, 22—25 August, 1979, p. 70.
Poderoso J. J., Boveris A., Jorge M. A. et al.— Medicina, 1978, v. 38, p. 765.
Port G. N., Pullman B.— J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 4059—4060.
Post R. M., Gerner R. H., Carman J. S., Bunney W. E.— Lancet, 1976, N 7952, p. 20.
Proctor W. R., Weakly J. N.— J. Physiol., 1976, v. 258, p. 257—268.
Pullman B., Courriére Ph., Coubeils J. L.— Mol. Pharmacol., 1971, v. 7, N 4, p. 397—405.
Pullman B., Courriere Ph.— Mol. Pharmacol., 1972, v. 8, N 6, p. 612—622.
Quartermain D., Mc Ewen B. S., Azmitia E. C.— Science, 1970, v. 169, N 3946, p. 683—686.
Quastel D. M. J., Hackett J. T., Okamoto K.— Can. J. Physiol. Pharmacol., 1972, v. 50, p. 279—284.
Radna R. J., Beveridge D. L., Bender A. L.— J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, N 12, p. 3831—3842.
Rand M. I., Varma B.— Brit. J. Pharmacol., 1970, v. 38, p. 758.
Rastogi R. B., Lapierre Y. D., Sindhal R. L.— J. Psychiat. Res, 1977, v. 13, N 2, p. 65.
Rupe B. D., Bousquet W. F., Miya T. S.— Science, 1963, v. 141, p. 1186—1187.
Sansone M., Hano J.— Psychopharmacology, 1979, v. 64, p. 181.
Schaefer A., Nagano K., Nakao M., Lindenmayer V., Allen J. C., Matsui H.— J. Meth. Pharm., 1971, v. 1, p. 361—388.
Schelkunov E L.— Nature, 1967, v. 214, N 5094, p. 1210.
Schrier R. W., Lieberinan R., Ufferman R. C., Narbottle J. A.— J. Clin. Invest., 1972, v. 51, p. 97—111.
Schrier R. W., Berl T.— J. Clin. Investing, 1973, v. 52, p. 302.

Schwartz J. C.— Annal. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1977, v. 17, p. 325—339.
Segal D. S., Mandell A.— Pharm., Biochem. and Behav., 1974, v. 2, N 2, p. 249.
Seyama L., Narahashi T.— J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, v. 192, p. 95—104.
Sevele M., Tovarek T.— Casop. Lekarn. lesk., 1959, v. 98, N 27. p. 844—848.
Shane M.— J. oral. surgery, 1966, v. 24, N 1, p. 27.
Shoham-Moshonov S. R., Weinstock M.— Eur. J. Pharmacol., 1977, v. 43, N 2, p. 153.
Shore P. A., Burkhalter A., Coh V. H. — J. Pharmacol. and exp. Therap. 1959, v. 127, p. 182.
Siquera S. W., Lapa A. J., Ribeiro D. V. J.— Brit. J. Pharmacol, 1979, v. 58, N 4, p. 351.
Springer A. D., Miller R. R. — Science, 1972, v. 177, N 4049, p. 628—630.
Stern P. — Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1975, v. 27, N 1, p. 445—450.
Strombom U.— J. Neural. Transm., 1977, v. 40, N 3, p. 191.
Tepperman H. M., Tepperman J. — Ehdocrinol., 1950, v. 47. p. 459—461.
Tepperman J., Tepperman H. M., Dick H. J. — Endocrinol., 1949, v. 45, p. 491—503.
Thomson T D., Turkanis S. A.— Brit. J. Pharmacol., 1973, v. 48, p. 48—58.
Torda T. A., Gage P. W.— Bril. J. Anaesth., 1977, v. 49, p. 771—776.
Torda T. A., Murphy E. C.— Brit. J. Anaesth. 1979, v. 51, p. 353—357.
Tosetti K.— Prophylaxe der intrauternen Asphyxie. Lbc. Gynak. 1961, v. 41, p. 1639—1644.
Towne J. C.— Nature, 1964, v. 201, N 4920, p. 709.
Urbaschek B., Urbaschek R.— Anim. Plant and Microbial. Toxins. Vol. 1, New-York — London, 1976, p. 535—543.
Vanhoutte P.— FED. Proc., 1978, v. 37, N 2, p. 181.
Vanhoutte P., Coen P., De Ridder W., Verbeuren T. J. — Circulat. Res., 1979, v. 45, p. 608.
Vanhoutte P., Lorenz R. R.— J. Pharmacol., exp. Ther., 1973. v. 185, p. 386.
Vanhoutte P., Verbeuren J. J.— Arch. int. Pharmacodyn., 1975, v. 213, p. 352.
Van Liere E. T., Stickney I. C. (Ван Лир Э., Стикней К.) Гипоксия. М., Медицина, 1967.
Walaas O., Walaas E.— J. Biol. Chem., 1950, v. 187, p. 769—776.
Waters D. H., Walczak D.— Neuropharmacology, 1980, v. 19, N 6, p. 543.
Wernig A.— J. Physiol., 1975, v. 244, p. 207—221.
Windbladh B.— Acta Pharmacol. et toxicol., 1973, v. 32, N 1—2, p. 65—82.
Zach H. P., Wale E.— Arch. Pharmacol, 1973, v. 276, p. 167.
Zinkin S., Miller A. J.— Science, 1967, v. 155, N 3758, p. 102—104.

СОДЕРЖАНИЕ

III. ФАРМАКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ СИНАПТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

УДК 615.217.34:576.75

Особенности действия нейротропных средств на функционирование и метаболизм различных систем организма. Бендер К. И. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 5—8.

В экспериментах установлено, что действие нейротропных средств распространяется как на нейрональные компоненты, так и на метаболические процессы, определяющие итоговый эффект фармакотерапии.

Эффект нейротропных средств на метаболические процессы опосредуется через нейро-гуморальные звенья их регуляции. Причем сдвиги в функциональном и метаболическом звене действия лекарственных веществ не всегда совпадают.

Оптимальное соотношение сдвигов функционального и метаболического характера, достигаемое с помощью лекарственных веществ, определяет успех фармакотерапии.

УДК: 625.217.34:616-0097

О комбинировании некоторых нейротропных средств на фоне стресса ожидания боли. Комендантова М. В., Ефремова Г. Н. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 9—12.

Действие изучаемых веществ на фоне стресса ожидания боли изменяется неоднозначно: ослабление эффекта (диазепам), извращение эффекта (пентазоцин), появление эффекта, который на интактных животных не проявлялся (атропин). При комбинировании этих препаратов эффект на фоне стресса ожидания боли изменяется в одном направлении — действие смеси слабее, чем на интактных животных.

УДК: 615.212.7:615.21/26].001.6

Значение промедола для проявления центрального действия атаракса и галоперидола. Новикова Г. В., Зорян Е. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 13—17.

В опытах на животных изучены некоторые стороны взаимодействия промедола с атараксом и галоперидолом. Промедол, не действуя на условно-оборонительные рефлексы и реакцию избегания, усиливает и изменяет характер влияния на эти показатели атаракса и галоперидола и нивелирует различия в их действии на центральную нервную систему. При совместном введении атаракса или галоперидола с промедолом увеличивается болеутоляющее действие препаратов, их токсичность не меняется.

УДК: 615.212.7:612.396.2:616.152.21].001.6

Влияние промедола на показатели гликолиза в норме и при гипоксии. Волынский Б. Г., Мартынов Л. А., Солун Н. С. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 18—23.

В опытах на белых мышах установлено, что в условиях гипоксической гипоксии (пребывание животных в барокамере на «высоте» 10 000 м в продолжение 60 мин) промедол в дозе 25 мг/кг увеличивает смертность животных. Под влиянием промедола у интактных животных увеличивается содержание молочной кислоты и уменьшается количество пировиноградной кислоты в крови, уровень гликемии не изменяется. В условиях гипоксии промедол не изменяет содержание сахара, лактата и пирувата в крови. У интактных животных промедол не изменяет активность лактатдегидрогеназы и ее изоферментов. При гипоксии промедол повышает общую активность лактатдегидрогеназы и изменяет соотношение ее изоферментов, установившееся при гипоксии — возрастает количество изоферментов ЛДГ-1 и ЛДГ-2, уменьшается содержание ЛДГ-5.

После пребывания мышей на «высоте» 10 000 м не наблюдается увеличения сахара в крови и на введение адреналина, 1 мг/кг, не наступает гипергликемическая реакция.

Табл. 3, рис. 1.

УДК 615.212.7:616-089.5.

Соотношение обезболивающего и метаболических эффектов при взаимодействии наркотических анальгетиков со средствами для неингаляционного наркоза. Герасимова О. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 23—32.

Установлено, что при взаимодействии морфина, промедола и фентанила с оксибутиратом натрия или кетамином возрастает порог боли, а при взаимодействии с сомбревином порог боли снижается. При этом оксибутират натрия ослабляет гипоксию и метаболический ацидоз, вызванные морфином или промедолом, кетамин не изменяет, а сомбревин усугубляет их.

Табл. 2.

УДК: 615.015:577.154.25].001.6

Влияние морфина и промедола на общую активность и изоферментный спектр лактатдегидрогеназы в эксперименте. Купчиков В. В. — В кн.: Фармокология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 32—34.

В экспериментах на животных показано, что морфин и промедол изменяют общую активность ЛДГ и ее изоферментный спектр. Так, морфин в дозах 1 мг/кг или 25 мг/кг повышает общую активность ЛДГ, активность фракции ЛДГ-1 и снижает активность фракции ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4.

Промедол в дозах 2 мг/кг и 5 мг/кг повышает общую активность ЛДГ, активность фракций ЛДГ-2, ЛДГ-3 и снижает активность фракции ЛДГ-1.

УДК 615.212.7:612.35

Влияние морфина и его антагонистов на активность дегидрогеназ цикла Кребса в ткани печени. Ардентова Н. Н. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 35—37.

В опытах показано, что наркотические анальгетики (морфин в дозе 1 мг/кг) и их парциальные антагонисты (налорфин в дозе 1 мг/кг и пентазоцин в дозе 3 мг/кг) при парентеральном введении по-разному изменяют активность дегидрогеназ цикла Кребса (α-кетоглутарат-, малат-, сукцинат- и цитратдегидрогеназ) в тканях печени. Морфин существенно не изменяет активность всех изучаемых ферментов; налорфин несколько снижает активность малат- и цитратдегидронегазы, не влияя на сукцинат- и α-кетоглутаратдегидрогеназу. Пентазоцин в отличие от налорфина повышает активность всех изучаемых дегидрогеназ цикла Кребса.

Табл. 1.

УДК: 618.43:616.152.21-084-085:615.035

Профилактика и терапия гипоксии плода в родах фармакологическими средствами. Оноприенко Н. В., Большакова Л. С., Сидорова Л. Д. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 38—41.

Установлено, что наиболее частой причиной повреждаемости плода в родах является нарушение маточно-плацентарного кровообращения и шнурующие сдавления, возникающие вследствие нарушения сократительной функции матки. С помощью гистерографии и фонокардиографии плода установлена зависимость между стадией дискоординации и степенью гипоксии плода.

Предлагается система ведения родов, включающая обязательное применение анальгетиков (промедол, морфин), холинолитических, антигистаминных, транквилизирующих ганглиобликирующих средств. Нормализация с их помощью сократительной функции матки приводит к восстановлению плацентарного кровообращения, кровообращения в органах плода и к оживлению его в родах.

УДК: 615.212:616-002].001.6.

Анальгетический эффект вольтарена, индометацина и бруфена в условиях патологии. Рожкова В. Н., Александрова Г. М. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 41—47.

В эксперименте показано, что болеутоляющий эффект вольтарена, индометацина и бруфена усиливается на фоне острого воспаления, вызванного каррагенином, а также хронического воспаления, обусловленного введением раздражающей флогогенной смеси; он ослабляется в условиях острого воспаления, вызванного декстраном. По анальгетической активности вольтарен и индометацин как в условиях патологии, так и в опытах на интактных животных превосходят бруфен.

Табл. 1, рис. 1.

УДК: 615.035:612.821.6+612.821.2

Сравнительное влияние производных имидазолдикарбоновых кислот на высшую нервную деятельность крыс. Борисова Г. Ю. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 48—52.

Изучали сравнительное влияние препаратов этимизола и ИЭМ-930 на выработку и долговременное хранение навыка активного условного избегания у крыс. Выработка условного рефлекса активного избегания (УРАИ) электроболевого раздражения производилась в автоматической «челночной» камере. Показано, что этимизол, не влияя на скорость выработки УРАИ, увеличивает сроки хранения приобретенного навыка и облегчает процесс консолидации, в то время как ИЭМ-930 замедляет выработку УРАИ и не влияет на длительность хранения приобретенного навыка.

Рис. 3.

УДК 612.821.6+612.821.2

Воспроизведение следа памяти при обучении с эмоционально отрицательным подкреплением у крыс. Шабанов П. Д. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 52—56.

Изучали влияние нейротропных средств на воспроизведение следа памяти при обучении с эмоционально отрицательным подкреплением. Крыс обучали условной реакции пассивного избегания (УРПИ) электроболевого раздражения в одной пробе с последующим (через 2 часа) нанесением электроконвульсивного шока (20 мА, 500 мсек, корнеально) и анализом ретроградной амнезии (через 72 часа после обучения). Наибольшей способностью восстанавливать амнезированную УРПИ обладали неспецифическое напоминание, ГАМК, Н- и М-холиномиметики, фенамин, дезерил. У животных с сохраненной УРПИ большинство исследованных веществ вызывало амнезию навыка (холинолитики, кофеин, L-ДОФА, пропранолол, галоперидол). Данные обсуждаются с позиции участия нейромедиаторных систем в процессах обучения и памяти.

Табл. 1.

УДК: 615.787:612.741

Этимизол как средство, влияющее на мышечный тонус человека. Нарышкин А. Г. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 56—62.

Установлено, что этимизол может «обострять» межполушарные отношения, проявляя более рельефно асимметрию регулирующих влияний мозга на мышечный тонус.

Рис. 4.

УДК: 615.035:612.82.001.6

Влияние этимизола и его производных на активность аденозинтрифосфатаз в ткани мозга мышей. Богословская С. И., Лакин В. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 62—68.

В опытах на мышах норантифеин, антифеин, этимизол и пропилнорантифеин в концентрации 10^{-4} М и 10^{-3} М повышали активность стимулированной норадреналином (Na^+, — K^+)-АТФ-азы в ткани мозга на 25—24%, в то время как аллилнорантифеин, этефил и ИЭМ-930 эффекта не оказывали. Все вещества в концентрации 10^{-4} и 10^{-5}М достоверно повышали активность общей АТФ-азы, в то время как практически не влияли на активность Mg^{+2}-АТФ-азы.

Табл. 3

УДК 615.221:616.89—008.441.13.

Влияние аналептиков на метаболические процессы в условиях острой алкогольной интоксикации легкой степени. Боброва Л. А. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 68—73.

Установлено, что кофеин и бемегрид, введенные на высоте алкогольной интоксикации, устраняют субкомпенсированный метаболический ацидоз. При этом кофеин снижает в крови содержание катехоламинов, бемегрид же повышает количество их в крови. Этимизол в этих условиях оказывает аналогичное, но кратковременное действие. Кофеин, бемегрид и этимизол не ускоряют элиминацию этанола.

УДК:615.035:612.451+612.015.3. 001.6

Влияние кофеина на гистофункциональное состояние надпочечников и углеводный обмен у белых крыс. Кузнецова С. Г. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 74—78.

В опытах на белых крысах показано, что кофеин умеренно повышает содержание сахара в крови. Гипергликемическая реакция, возникающая на введение кофеина, ограничена в интенсивности. Действие кофеина на гистофункциональное состояние надпочечников зависит от количества введенного животному препарата. Кофеин, введенный крысам в дозе 25 мг/кг, вызывает снижение содержания кетостероидов и липидов в клетках пучковой зоны коры надпочечников, в дозе 250 мг/кг — умеренное увеличение.

Табл. 2.

УДК:615.214

Особенности психотропного действия фосфабензида. Заиконникова И. В., Ржевская Г. Ф., Козловская М. М. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 79—80.

Установлено, что фосфабензид — гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты обладает выраженным транквилизирующим действием, которое характеризуется индивидуальным спектром психо- и вегетотропного действия, отличающимся от известных транквилизаторов.

УДК 615.217.24+615.217.32:611.839

Сравнительное влияние адреналина и ацетилхолина на нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса у кошек. Рачков А. К. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 80—86.

Установлено, что в стенке магистральных сосудов существует взаимосвязь между содержанием катехоламинов, электролитов и «ключевых» метаболитов углеводного обмена. Это способствует оптимальному поддержанию сосудистого тонуса при различных функциональных состояниях организма, предъявляющих различные требования к сердечно-сосудистой системе.

Табл. 2, рис. 1.

УДК:612.627:541.25.539.19

Конформационные возможности молекулы ацетилхолина. Бровцына Н. Б., Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов Н. В., Жоров Б. С., Говырин В. А. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 86—94.

В приближении атомных потенциалов проведен теоретический анализ конформационных возможностей молекулы ацетилхолина. В качестве переменных геометрических параметров приняты все углы внутреннего вращения и 14 независимых валентных углов в цепи $CO\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2$. Конформационная энергия представлялась в виде суммы невалентных и электростатических взаимодействий, торсионной составляющей и энергии деформации валентных углов. Представление о максимальных границах конформационных изменений ацетилхолина дают минимизированные конформационных карты, при построении которых для каждой фиксированной пары значений торсионных углов отыскивается минимум энергии по всем остальным геометрическим параметрам. Показано, что наряду с транс-конформацией фрагмента С-СО-О-С допустимым является и ци-срасположение соответствующих атомов. Полученные теоретические данные согласуются с результатами экспериментальных исследований пространственной структуры ацетилхолина.

Табл. 3, рис. 3.

УДК:615.217.34:618.3—06

Положительный терапевтический эффект нейротропных средств в прелиминарном периоде. Хрипунова Г. И. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 94—97.

Клиническими наблюдениями и биохимическими исследованиями установлены выраженные изменения нейрогуморальной регуляции сократительной функции матки у беременных женщин в прелиминарном периоде. Наблюдалось повышение активности симпато-адреналовой системы, возрастание количества гистамина при снижении гистаминазной активности венозной крови беременных, снижение экскретируемых с мочой эстрогенов, различные стадии дискоординации сокращений миометрии. Разработаны методы патогенетической терапии с использованием нейротропных средств на разных стадиях дискоординации сокращений мышц матки.

УДК:615.217.32:612.451:616—007.213].001.6

Влияние Н-холинолитиков разной структуры на способность гидрокортизона задерживать рост крысят. Неженцев М. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 97—100.

В экспериментах на крысятах 7—14-дневного возраста показано, что введение гидрокортизона в дозе 10 мг/кг в течение недели вызывает снижение скорости линейного роста животных. Полиметиленовые бистриметиламмониевые соли с числом метиленовых групп равном 10, 12, 16, 20, а также миорелаксанты диплацин и теркуроний в дозах, соответствующих $^1/_{10}$ части от $ДЛ_{50}$, снижают эффект гидрокортизона на рост животных. Ганглиоблокатор гексоний, миорелаксанты антидеполяризующего типа действия ритетроний и мелликтин не снижают эффект гормонального препарата. Миорелаксант деполяризующего типа действия декаметоний усиливает влияние гидрокортизона на рост крысят. Сделано заключение об отсутствии корреляции между курареподобной активностью миорелаксантов и их способностью снижать гормональный эффект, а также о необходимости гибкой структуры для проявления защитных свойств препаратов.

Табл. 1.

УДК 615.217.32:577.158.1].001.6

Влияние миорелаксантов различного типа действия на процессы биологического окисления. Хохлова Д. С., Панченко Е. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 101—103.

На гомогенатах печени белых крыс с использованием метода полярографии установлено, что миорелаксанты деполяризующего типа действия — дитилин ($1{,}10 \cdot 10^{-1}$ мкМ) и прокуран ($2{,}25 \cdot 10^{-1}$ мкМ) — угнетают тканевое дыхание в различных метаболических состояниях; наиболее неблагоприятно действие прокурана, снижающего энергетическую ценность дыхания.

Миорелаксант антидеполяризующего типа действия — павулон ($6{,}27 \cdot 10^{-3}$ мкМ) — существенно не влияет на процессы биологического окисления.

УДК:615.217.24:612.014.42:616—001.8]594

Изменение тормозного эффекта адреналина на гигантские нейроны моллюска на фоне гипоксии. Макаров В. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 103—108.

В экспериментах установлено ослабление тормозного эффекта адреналина на гигантские нейроны моллюска на фоне гипоксии. Указанное позволяет предполагать участие аэробных процессов в опосредовании угнетающего влияния адреналина на функциональную активность нервных клеток.

УДК:615.217.22:616.36—002.18

Особенности адренергических влияний на процессы пролиферации в регенерирующей печени крыс. Андронова Т. А., Кузьмина К. А. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 108—112.

Установлено, что стимуляция пролиферативных процессов в регенерирующей печени связана с функцией α-адренорецепторов и в значительной степени зависит от их функционального состояния.

Табл. 1.

УДК:615.787:612.46

Действие блокаторов и стимуляторов адренорецепторов на диурез после водной нагрузки у крыс. Вундер П. А., Фефер М. И., Анищенко Т. Г., Сметанина М. Д. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 112—121.

Разовое интраперитонеальное введение фентоламина за 1 час до водной нагрузки вызывало резко выраженный продолжительный антидиурез, основанный на значительном усилении канальцевой реабсорбции, хотя увеличение клубочковой фильтрации также имело место. Действие пропранолола выразилось в непродолжительном относительно слабом уменьшении полиурии и в усилении канальцевой реабсорбции.

Эффекты, вызываемые стимуляторами адренорецепторов, зависели от дозы препарата, частоты его введения, времени, прошедшего после инъекций, и могли выразиться как в повышении полиурии, так и в ее уменьшении или же в смене этих реакций во времени.

Табл. 2.

УДК 615.787:616.681—007.23

Влияние фентоламина на развитие посттеплового нарушения сперматогенной функции семенника. Мурашев А. Н. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 122—126.

Введение фентоламина (20 мг/кг) на протяжении 7 дней немного увеличило вес семенников, перемещенных из мошонки в полость тела. В таких абдоминальных семенниках понижался также процент запустевших семенных канальцев, содержавших лишь сперматогонии и клетки Сертоли. Разовая инъекция фентоламина за 1 час до локального обогрева семенников путем погружения мошонки на 1 час в воду с температурой 41° С не повлияла ни на вес, ни на гистоструктуру семенников, независимо от того, применялся ли наркоз или нет. Многодневное введение фентоламина также не подействовало на ход поражения семенников после одночасового локального обогрева.

Поскольку фентоламин не оказал значительного защитного влияния на поражение семенников при искусственном крипторхизме и совершенно не изменил этот процесс после локального обогрева, автор полагает, что адренергический компонент не играет ведущей роли в посттепловом поражении семенников.

Табл. 3.

УДК 629.78:21.612.766.2:615.214.32

Влияние фенамина на адаптацию к перегрузкам гипокинезированных животных. Фрейдман С. Л., Хлебников А. Н. — В кн.: Фармакология нейротропных средств. Саратов, 1982, с. 126—135.

В опытах на белых крысах установлено, что фенамин в дозах 0,25 мг/кг и 2,5 мг/кг не изменяет устойчивости организма к максимальным поперечно-направленным перегрузкам в условиях строгой 10-суточной гипокинезии. Фенамин в дозе 0,25 мг/кг при действии поперечных перегрузок на гипокинезированных животных нормализует функциональные показатели сердечной деятельности, улучшает аэрацию крови, нормализует углеводный обмен, снижает в крови содержание аммиака, проявляет тиолоповышающий эффект, повышает активность каталазы и пероксидазы. Фенамин в дозе 2,5 мг/кг в тех же условиях способствует развитию тахикардии, нарушению возбудимости миокарда и метаболических процессов в нем. У крыс умеренно возрастают аэрация крови и напряжение углекислого газа. Увеличивается содержание молочной и пировиноградной кислот, глюкозы и аммиака крови. Сохраняются на высоком уровне активность каталазы и пероксидазы, проявляется тиолоповышающий эффект в крови и в тканях.

Табл. 2.

УДК:616—001.36—098:612.127.615.187

О влиянии гистамин- и серотонинблокирующих средств на кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови при эндотоксиновом шоке. Шенкман Б. З. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 136—139.

В динамике эндотоксинового шока у кроликов развивался декомпенсированный метаболический ацидоз. Предварительное введение блокаторов H_1-гистаминовых и серотониновых рецепторов — пираламина и ципрогептадина в значительной степени предотвращало обнаруженные нарушения кислотно-щелочного состояния и газового состава крови.

Рис. 1.

УДК:615.217.34:616.8—009.12.001.6

Сопоставление нейротропных эффектов димедрола, дипразина и супрастина у крыс разного возраста. Ускова Н. В. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 139—146.

В опытах на крысах (взрослых и крысятах) показано, что димедрол, дипразин и супрастин вызывают несколько форм двигательной гиперактивности: стереотипный «поиск», тремор, судороги, движения лапок при утрате нормальной позы и др. У крысят 10-дневного возраста наблюдали лишь движения лапок в положении на боку. У 15-дневных, 30-дневных и взрослых крыс—все формы гиперкинезов. Димедрол вызывает все формы гиперактивности, для дипразина не характерен тремор, для супрастина особенно характерны тремор и судороги.

Табл. 4.

УДК 615.211:612.817.1.

Синаптический компонент действия сомбревина (пропанидида) на нервно-мышечный препарат портняжной мышцы лягушки. Селиверстов Г. А. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 146—151.

В опытах на изолированном нервно-мышечном препарате лягушки найдено, что сомбревин (пропанидид) на фоне прозерина укорачивает фазу спада потенциалов концевой пластинки, увеличивает квантовый состав потенциала концевой пластинки за счет увеличения числа мест выброса медиатора в терминалях аксона. На основании картины взаимодействия анестетика с прозерином высказано предположение о наличии у сомбревина свойств реактиватора ацетилхолинэстеразы.

Табл. 2.

УДК:616.981.553:577.11 (0,4)

К механизму нейротропного эффекта ботулинического токсина. Чеснокова Н. П., Невважай Т. А. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, с. 151—155.

В экспериментах на белых крысах установлено выраженное угнетение активности транспортных АТФ-аз фракции тяжелых микросом и неочищенных синаптосом поясничного отдела спинного мозга и двигательной зоны коры головного мозга в динамике ботулинической типа С интоксикации. В опытах in vitro с преинкубацией различных субклеточных фракций спинного и головного мозга с ботулиническим токсином не выявлено каких-либо изменений активности Na, К- и Mg-АТФ-аз мозга. Последнее свидетельствует о модификации биологических эффектов ботулинического токсина в макроорганизме.

Табл. 1.

УДК:615.217.34.001

Многофазность действия нейротропных веществ. Аматуни В. Н. — В кн.: Фармакология нейротропных средств, Саратов, 1982, 155—166.

Измерение $ЕД_{50}$ ареколина через 30 минут после 0,2 мг/кг амизила показало, что на протяжении почти 5 часов холинолитик вызывал понижение величины $ЕД_{50}$ по сравнению с контролем. Аналогичный эффект наблюдался на дозе 1 мг/кг амизила, но через 2 часа после введения.

Введение 0,1 мг/кг ареколина через 30 минут вызывало не снижение, а увеличение величины $ЕД_{50}$ ареколина. Через 3 часа после введения 1 мг/кг также происходило увеличение $ЕД_{50}$ ареколина по сравнению с контролем.

Сделана попытка объединить показанный холинопозитивный эффект холинолитика, выявленный холинолитический эффект холиномиметика и подобные литературные данные по аналогичным эффектам для многих фармакологических групп веществ с точки зрения единого механизма действия фармакологических веществ на организм.

Табл. 3, рис. 5.

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Межвузовский научно-тематический сборник


Труды, том CV (122)

Позиция № 173 Сводного тематического плана выпуска научной и учебной литературы МЗ РСФСР

Редактор **Л. А. Алехнович**
Технический редактор **Е. А. Плаксина**
Корректор **Н. Н. Попова**

НГ 10202. Слано в набор 30/IX.82. Подписано к печати 17.XII.82. Формат $60 \times 84\ ^{1}/_{16}$. Бумага типографская № 1. Усл. печ. л. 11,16. Уч.-изд. л. 11,2. Тираж 1000. Заказ № 11330.
Цена 1 р. 10 к.

Типография издательства «Коммунист», Саратов, ул. Волжская, 28.


1 р. 10 к.

